

11281
14

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

**"Modulación hormonal de la respuesta
de extinción de una conducta de
prevención pasiva en ratas"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
EN EL ÁREA DE FISIOLÓGÍA
P R E S E N T A

Sonia Marcela Schneider Rivas

Director de Tesis
Dr René Drucker Colín

Coasesor
Dra. Selva Rivas Arancibia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Resumen de tesis

En la actualidad numerosos estudios involucran a los esteroides sexuales y a los neuroesteroides, así como al sistema somatotrópico (SST) -constituido por la hormona del crecimiento (GH), la hormona liberadora de somatotropina (GHRH), la somatostatina y las somatomedinas- en la modulación de los procesos cognitivos, como el aprendizaje y la memoria.

La administración de estas hormonas a humanos y animales provoca una mayor diferenciación y maduración del cerebro y mejora la ejecución de tareas de discriminación. Hay evidencia que indica que el dimorfismo sexual en el aprendizaje espacial que se encuentra en humanos y animales se relaciona con los niveles de testosterona.

En experimentos realizados en nuestro laboratorio hemos encontrado que la testosterona facilita el proceso de extinción de una respuesta de prevención pasiva de manera dosis dependiente cuando se administra durante todo el proceso de extinción a ratas jóvenes intactas.

La GH y los esteroides sexuales están relacionados con sistemas de neurotransmisores involucrados en los procesos mnémicos (como el colinérgico, el GABAérgico, el dopaminérgico, entre otros), así como con otras hormonas; un ejemplo de esto es la interacción sinérgica bidireccional entre testosterona y GH. En primer lugar, la GH modula parte de los efectos metabólicos y andrógenicos de la testosterona y hay un dimorfismo sexual tanto en la concentración hipofisaria de GH como en los niveles plasmáticos de la hormona; en segundo, la testosterona juega un importante rol en la modulación del SST durante la pubertad y también en la madurez y este efecto se debe parcialmente a la aromatización de la testosterona a estradiol. Además, se ha descrito una interacción a nivel de receptores de testosterona y GH.

Durante el envejecimiento se produce un cambio en la actividad psicofísica y en las funciones neuroquímicas del organismo que implica una nueva condición de la fisiología y el metabolismo; en el cerebro se producen notorios cambios morfológicos y fisiológicos, entre los que se puede mencionar una disminución de la concentración de GH y de su respuesta a GHRH, disminución en los niveles de GHRH en áreas de la corteza frontal, hipotálamo e hipocampo, disminución en los niveles de testosterona hasta del 40% entre los 40 y los 70 años de edad así como una atenuación de su ritmo circadiano. Se ha sugerido que la testosterona tiene el potencial de modular la actividad y la anatomía neuronal durante el envejecimiento y su administración puede modificar el conocimiento espacial en hombres viejos.

Nuestro interés radica en estudiar la participación de estas hormonas en la modulación de los procesos de aprendizaje y memoria a través de un paradigma de prevención pasiva, así como los cambios en las respuestas dependientes de la edad de los sujetos, para lo cual se plantearon los siguientes experimentos en los cuales se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar (jóvenes de tres meses de edad y 200 g de peso al inicio del experimento y viejas de 24 meses de edad y aproximadamente 500 g al inicio del experimento), que se alojaron individualmente en cajas de acrílico y se les permitió libre acceso al agua y comida.

Experimento 1. Se utilizaron ratas jóvenes que se dividieron al azar en 5 grupos, uno control y cuatro experimentales. Todos los grupos se sometieron a un condicionamiento de prevención pasiva de un ensayo y se les midió la retención 24 horas después del entrenamiento y dos veces a la semana hasta que la respuesta se extinguió. Cada grupo recibió una de las siguientes sustancias: solución salina isotónica (0.08 ml, i. p.), GH (0.08 U. l., i. m.) GHRH (4 mcg, s. c.), enantato de testosterona (20 mg, i. m.) y GH más testosterona en las mismas dosis mencionadas. Todas las sustancias se administraron en un volumen de 0.08 ml, 24 horas antes del entrenamiento y 24 horas antes de cada sesión de retención. Los sujetos se trabajaron en

idénticas condiciones, efectuándose las mediciones e inyecciones a la misma hora hasta que la respuesta se extinguió; de esta manera los resultados fueron comparables en todos los grupos.

Experimento 2. Se utilizaron ratas jóvenes que se dividieron al azar en tres grupos, uno control y dos experimentales. Todos los grupos recibieron un condicionamiento de prevención pasiva de un ensayo y se les midió la retención a las 24 horas del entrenamiento y una vez por semana hasta que la respuesta se extinguió. Una vez que se consideró extinguida la respuesta se administró uno de los siguientes fármacos 24 horas antes de la sesión de retención: solución salina, enantato de testosterona o GH en las mismas dosis que en el experimento anterior. Los fármacos se inyectaron por una sola vez y se midió la retención y la actividad motora en las mismas condiciones que las sesiones anteriores.

Experimento 3. Se utilizaron ratas viejas que se sometieron a un condicionamiento de prevención pasiva de un ensayo y recibieron el mismo tratamiento que los animales del experimento 1.

Los resultados indican que GH, GHRH y testosterona, así como la interacción entre testosterona y GH mejoran la memoria de largo plazo en ratas jóvenes. Tanto la GH como la testosterona administradas durante todo el proceso de extinción, retardan este proceso; mientras que GHRH y la interacción entre GH y testosterona presentan un efecto diferencial de acuerdo con la edad de los sujetos: GHRH facilita la extinción en ratas jóvenes y la retarda en animales viejos; la interacción de GH y testosterona retarda la extinción en ratas jóvenes y es inefectiva en ratas viejas.

Por otra parte, la extinción de la respuesta se presenta en el mismo tiempo en los animales a los que no se les administran sustancias durante la extinción. Sin embargo, testosterona recupera una respuesta ya extinguida cuando se administra por una sola vez después de la extinción de la misma. Este efecto no se presenta con la administración de GH. La recuperación de la respuesta obtenida con testosterona sugiere que esta hormona participa en la modulación de los procesos de extinción y de recuperación de la respuesta.



Summary

In the present times many studies involve sexual esterooids and neuroesterooids and the somatotropic system (STS) -constituted by the growth hormone (GH), the somatostatine, the growth hormone releasing factor (GHRH) and the somatomedines- in the modulation of cognitive processes.

The administration of these hormones to humans and animals provokes a bigger differentiation and maduration in the brain and improves the performance of discriminative tasks. Evidence indicates that sexual dimorphism in spatial learning in animals and humans is related to the levels of testosterone.

In our laboratory experiments, we have found that testosterone facilitates the extinction process of an avoiding prevention response, in a dose-depending way, when administered during all the extinction process in intact young rats.

In addition, both GH and sexual steroids are related to neurotransmitter systems which are involved in the mnemonic processes such as: the cholinergic, the GABAergic, the dopaminergic, etc. There is also an interrelationships with other hormones, e. g. the bidirectional synergic interaction between testosterone and GH. On one hand, the GH modulates some of the testosterone metabolic and androgenic effects. On the other hand, testosterone plays an important role in the modulations of STS during puberty and maturity, this effect is partially due to the testosterone aromatization into estradiol. An interaction al testosterone and GH receptors level has also been described.

During aging there is a change in the psicophysics and neurochemical functions activity in the organism which implies a new metabolic and physiological condition. Notorious physiological and morphologic changes occur in the brain among which we can mention some disminution, such as: the GH concentration and its response to GHRH; in the GHRH level in the areas of the frontal cortex, hypothalamus and hippocampus and in the testosterone level up to 40% between the 40's and 70's and disminution of its circadian rhythm. It has been suggested that testosterone is capable of modulating the activity and neuronal anatomy during aging and its administration can modify the spatial knowledge in old men.

We can suppose that these hormones take part in the mnemonic processes modulation. Our interest is to study the effect of GH, GHRH, testosterone and GH-testosterone interaction, on long-term memory, extinction and recovery of a passive avoidance response, for which were performed the following experiments in which Male Wistar rats housed in acrylic boxes with free acces to food and water were used.

In experiment 1 young rats (three months old, weighing 200 g at the beginning of the experiment) were randomly divided into one control and four experimental groups. All animals were trained on a one-trial passive avoidance conditioning and tested for memory retention 24 hours after training as well as twice a week until the extinction response occurred. The control group received an isotonic saline solution (0.08 ml) and the other four groups received GH (0.8 U. l., i.m.) GHRH (4 mcg, s. c.), testosterone enanthate (20 mg, i. m.) or GH and testosterone enanthate in the mentioned doses, accordingly. All substances were in a 0.8 ml volume and applied 24 hours before training and 24 hours before each retention session.

The experiment 2 young rats (three months of age, weighing 200 g at the beginning of the experiment) were randomly divided in one control and two experimental groups. All animals were trained on a one-trial passive avoidance conditioning and tested for memory retention 24 hours after training as well as once a week until the extinction response occurred. When this occurred they received an injection of one of the following drugs 24 hours before the retention session: isotonic

saline solution (0.08 ml), GH (0.8 U. I., i.m.) or testosterone enanthate (20 mg, i. m.), accordingly for only one time. Then the retention of learned responses and motor activity were tested in the same manner as the earlier sessions.

In experiment 3, old rats (24 months old, weighing about 500 g at the beginning of the experiment) were randomly divided in five groups - one control and four experimental groups- and submitted to one-trial passive avoidance conditioning. These old rats received the same treatments described for young rats in experiment 1.

The results indicate that GH, GHRH and testosterone, and the GH-testosterone interaction improves long-term memory in young rats. Both, GH and testosterone administered during all extinction processes delay this process, whereas the effect of GHRH and the GH-testosterone interaction seem to vary with age: GHRH facilitates the extinction in young rats and delays this process in old rats, and GH-testosterone interaction delays the extinction only in young rats.

On the other hand, when animals did not receive hormones during the extinction process, such extinction occurred in the same number of sessions in all rats. However, testosterone injected for one time after the extinction of response produced recovery of this response. This result suggests that testosterone modulates both extinction and recovery of response processes.



*A Marcelo,
porque elegimos caminar juntos*

*A Selva
mi amiga, mi hermana, mi maestra*

*A Mina y Marcia
que siempre están conmigo*

*A mi padre
que aún vive en mi corazón*

*A Cristina, Paco, Carlos y Jorge
por la amistad y el cariño*

*A María, David y Sofía
que comparten conmigo su vida*

Agradecimientos

A la Dra. Selva Rivas Arancibia:
Por su paciencia y su estímulo constante
que me permitieron escribir esta tesis

Al Dr. René Drucker Colín:
Por la oportunidad que me brindó de realizar esta tesis.

A la Dra. María Luisa Fanjul y al Dr. Raúl Aguilar:
por sus valiosos consejos y asesoramiento.

A la Dra. Sara Cruz M., el Dr. León Cintra M. y al Dr. Javier Velázquez M.
Por la paciente revisión de esta tesis.

A Gabino Borgonio P.:
Por su valiosa ayuda técnica

Al Dr. Alvaro Lechuga G.:
Por su tolerancia y ayuda.

Índice

1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. Aprendizaje y memoria	3
2.2. Plasticidad cerebral.	11
2.3. Extinción y recuperación de la respuesta	17
2.4. Neuromodulación; hormonas y memoria	26
2.5. Esteroides y neuroesteroides.	28
2.6. Hormona del crecimiento y hormona liberadora de la hormona de crecimiento	34
2.6.1. Hormona del crecimiento.	34
2.6.2. Hormona liberadora de la hormona del crecimiento	39
2.7. Interacción entre esteroides y hormona de crecimiento.	43
2.8. Vejez y hormonas	44
3. Planteamiento del problema	49
4. Objetivos	52
4.1 Objetivo general	52
4.2 Objetivos particulares.	52
5. Hipótesis	53
6. Método general.	54
7. Experimento 1	59
7.1 Método	59
7.2 Resultados	60
7.3 Discusión	64
7.4 Conclusiones	67
8. Experimento 2	68
8.1 Método	68
8.2 Resultados	69
8.3 Discusión	71
8.4 Conclusiones	72
9. Experimento 3	73
9.1 Método	73
9.2 Resultados	74
9.3 Discusión	77
9.4 Conclusiones	80
10. Discusión general	81
11. Conclusiones generales	85
12. Bibliografía	86

1. Introducción

Se considera que la conducta es el reflejo de variaciones cerebrales en niveles muy sutiles, como es el caso de las alteraciones en la actividad de las enzimas que intervienen en la síntesis, liberación o metabolismo de neurotransmisores, cambios en las propiedades de membrana, en la sensibilidad de receptores o de la arquitectura celular, es decir que se refiere a cambios plásticos cerebrales. Así como los cambios en la plasticidad cerebral implican modificaciones en el aprendizaje y la memoria, también los cambios en el aprendizaje y la memoria se explican a través de cambios neuroquímicos cerebrales.

Con base en lo anterior, este trabajo es un estudio conductual de los efectos producidos por la somatotropina, su hormona liberadora, testosterona, así como por la interacción entre testosterona y somatotropina, sobre el proceso de extinción u olvido, cuyos resultados se interpretarán de acuerdo con cambios plásticos cerebrales que se han descrito como la base del aprendizaje y la memoria.

Está claramente establecida la participación de diversas hormonas en procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria. Esta participación se lleva a cabo principalmente a través de la modulación de neurotransmisores involucrados en los procesos mnémicos.

En particular existen algunos estudios que refieren la participación de la testosterona y de la somatotropina (GH) en procesos cognitivos y mnémicos. En nuestro laboratorio hemos demostrado que los esteroides sexuales, como la testosterona y el estradiol, facilitan la memoria; sin embargo, los mecanismos por los cuales estas hormonas afectan los procesos mnémicos no es clara. Por otra parte, hay evidencia que indica que la testosterona y otros esteroides tienen un papel importante en modelos de aprendizaje que implican un componente espacial.

Se ha demostrado que en pacientes que sufren enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, que se asocian con deterioro de la memoria, existen alteraciones endocrinas importantes entre las que se incluye una alteración del sistema somatotropinérgico. Además, se sabe que este sistema puede regular la actividad de la acetilcolintransferasa y se postula una modulación colinérgica tanto para GH como para su hormona liberadora (GHRH), probablemente mediada por receptores muscarínicos. Es posible que esta regulación recíproca que se establece entre GHRH, acetilcolina, somatostatina (SS) y GH pueda estar involucrada en la modulación de la memoria

Tanto los niveles de testosterona así como de GH y GHRH disminuyen gradualmente con la edad. Se ha demostrado que la disminución de los niveles de GHRH en áreas relacionadas con la memoria puede servir como un marcador de envejecimiento y la administración de GH así como de GHRH en pacientes ancianos provoca una mejoría de la actividad mental. Por otra parte, la testosterona se ha postulado como un organizador perinatal; además, tiene el potencial de modular la actividad y la anatomía neuronal durante el envejecimiento y su administración puede modificar el conocimiento espacial en hombres viejos. Además de los anterior, existe una interacción entre la testosterona y la hormona de crecimiento que afecta tanto los niveles plasmáticos como la sensibilidad del receptor a dopamina (DA).

En este trabajo se propone analizar experimentalmente el efecto de la administración de hormonas como la testosterona, la GH, la hormona liberadora de la somatotropina y la interacción entre testosterona y somatotropina, sobre el proceso de extinción u olvido de una respuesta de prevención pasiva en ratas jóvenes y viejas.

2. Antecedentes

2.1. *Aprendizaje y memoria*

Los conceptos de aprendizaje y memoria están íntimamente relacionados. Aprendizaje es el proceso de adquirir nueva información, mientras que el término memoria se refiere a la persistencia de este aprendizaje en un estado que puede ser recuperado después de un tiempo. La memoria es la consecuencia habitual del aprendizaje (Hawkins, Kandel Siegelbaum, 1993).

La conducta adquirida se basa en la capacidad del organismo de aprender y almacenar las experiencias individuales durante un largo tiempo como memoria. Por esta razón, tanto animales como humanos han mejorado su capacidad de adaptarse a las condiciones cambiantes del medio (Rahmann y Rahmann, 1991).

Hilgard y Marquis (1940), definieron aprendizaje como un "cambio en la ejecución de un acto a través de procedimientos de entrenamiento (ya sea en el laboratorio o en el ambiente natural) a diferencia de aquellos cambios en la ejecución de un acto como consecuencia de factores no atribuibles al entrenamiento".

McGeoch (1942), consideraba que "el aprendizaje como nosotros lo medimos, es un cambio en la ejecución como resultado de la práctica. En la mayor parte de los casos, si no en todos, este cambio tiene una dirección que satisface las condiciones de motivación actuales del individuo". Neal Miller en 1967 (citado por Squire, 1987), tratando de excluir las ambigüedades definió al aprendizaje como "un aumento relativamente permanente en la intensidad de la respuesta que se basa en reforzamientos previos y que puede hacerse específico para la salida de una o más situaciones de estímulo arbitrariamente seleccionada".

Es probable que hasta en las conductas más simples, entre las que se incluye la habituación o el condicionamiento clásico, participen mecanismos cognitivos; esto se

demuestra de manera más convincente en situaciones que no pueden resolverse por la respuesta directa al estímulo percibido sino que requieren de conocimiento adicional, un modelo de almacén-memoria del mundo exterior con mapas cognitivos del espacio circunvecino y listas de las consecuencias esperadas de diversas acciones.

Siempre se ha considerado a la locomoción a través de un ambiente complejo como una demostración convincente de conducta dirigida por un objetivo. Por esta razón, diversos diseños de laberintos han formado parte del equipo estándar de los laboratorios de investigación psicológica durante un siglo. Su uso alcanzó un pico entre las décadas de 1920 y 1930, pero declinó después con el advenimiento del condicionamiento operante, el aprendizaje discriminativo y las reacciones de prevención pasiva (Bures y Buresova, 1990).

Para Grossman (1967), el aprendizaje es un proceso que inicia procesos facilitatorios repetitivos de vías neurales particulares que culminan en la construcción de la memoria. La memoria en cambio, se refiere al recuerdo de un solo evento en el tiempo y espacio, el cual representa distintas unidades de información y es un fenómeno relativamente permanente.

El grupo de trabajo de la Dahlem Konferenzem, reportado por Baudry, utilizó una definición muy amplia de aprendizaje que considera a éste como un cambio en la conducta producto de la experiencia; excluyendo de las experiencias cualquier daño, enfermedad o lesión del sistema nervioso central (SNC) (Baudry, Alkon, Andersen, Bliss, Byrne, Carew, Gerschenfeld, Ito, Kennedy, Mülle, Nicoll, Schmidt, Thompson y Willmund, 1987).

Rahmann y Rahmann (1991), en una revisión del tema, postulan que el proceso de aprendizaje en humanos puede ser dividido en cuatro fases de aprendizaje:

1. *La fase de preparación*, en la cual se aumenta la atención a la percepción y diferenciación de estímulos a través de la modificación de situaciones motivacionales específicas.

2. *La fase de adquisición*, durante la cual se reconocen y procesan los datos de la nueva experiencia mediante asociaciones.
3. *La fase de almacenamiento de la información*, en la cual se forman los engramas.
4. *La fase de recolección*, en la cual la información almacenada vuelve a entrar a la conciencia y esta es la base de la respuesta.

Pueden ocurrir alteraciones en cada una de estas fases. En humanos y dependiendo de la modalidad de estímulo se pueden diferenciar los siguientes tipo de aprendizaje:

- *Aprendizaje perceptual*: se altera una percepción visual, táctil o auditiva mediante el entrenamiento.
- *Aprendizaje motor*: se aprende una secuencia de movimientos mediante la repetición, como por ejemplo tocar el piano o manejar un coche.
- *Aprendizaje verbal*: adquisición de lenguaje por la repetición de palabras o textos.
- *Aprendizaje cognitivo*: se adquieren conceptos, reglas, categorías sistemáticas o se resuelve problemas.
- *Aprendizaje social*: Se conceptualizan estructuras (reglas y leyes) y conductas sociales.

La psicología experimental ha subdividido el aprendizaje en dos categorías principales: *aprendizaje no asociativo* y *asociativo*. El primero incluye la habituación, deshabituación, sensibilización, y quizá algunas formas de aprendizaje percepto-sensoriales (como el reconocimiento de la cara) e involucra un cambio en la conducta resultante de la experiencia de un tipo de estímulo (Hawkins y cols., 1993) Por ejemplo, la habituación es una disminución en la respuesta como resultado de la experiencia repetida con un tipo de estímulo. La sensibilización, es el aumento en la respuesta después de una estimulación y la deshabituación es, en la mayor parte de los casos, simplemente sensibilización (Baudry y cols., 1987).

El aprendizaje asociativo, como el condicionamiento clásico o el operante, involucra cambios en la conducta como resultado de experimentar dos tipos de estímulo que tienen una reacción contingente temporal. En el condicionamiento clásico o Pavloviano el estímulo condicionado (EC) es, por lo general pero no siempre, neutral y precede al estímulo no condicionado (EI), el cual evoca alguna respuesta conductual y tiene un valor de reforzador, positivo (e. g. alimento) o negativo (e. g. choque). En el aprendizaje operante o instrumental la presentación del reforzador (EI) es contingente a la conducta del organismo (e. g. presionar una palanca o evitar un choque) (Baudry y cols., 1987).

La relación temporal es crítica en el aprendizaje asociativo. Tanto para el aprendizaje clásico como para el instrumental el EC debe preceder el EI para que ocurra el aprendizaje (Baudry y cols., 1987). El condicionamiento clásico es muy parecido a la sensibilización en la que la respuesta de una vía estimulada es aumentada por la actividad de otra. El condicionamiento se distingue de la sensibilización por este requerimiento de asociación temporal y correlación entre los dos estímulos durante el entrenamiento (Hawkins y cols., 1993).

De acuerdo con las teorías estímulo-respuesta (S-R) el proceso del aprendizaje ocurre mediante una conexión entre las representaciones del estímulo y las modalidades de respuesta. Thorndike (1898) (citado por Squire, 1987), promovió la teoría de conexión en la cual sugería que el aprendizaje se adquiere a través de un proceso de ensayo-error. Guthrie (1980), sugiere que el factor esencial entre el estímulo (E) y la respuesta (R) inducida por este es su contigüidad, por lo cual se asigna un papel secundario al reforzamiento del interjuego E-R.

Skinner, desarrolló la teoría del condicionamiento operante que se basa en el aprendizaje por ensayo y error, en el cual el sujeto debe ser operativo para recibir una recompensa o evitar un castigo. Se puede aumentar el aprendizaje a través de condicionamiento operante mediante el uso de secuencias de movimientos motores, por ejemplo secuencias conductuales rítmicas, las cuales son posibles por la capacidad cinestésica de los vertebrados superiores (Rahmann y Rahmann, 1991).

Es posible controlar una situación dada de manera subsecuente a secuencias de conductas condicionadas operantemente. El proceso completo puede representarse en curvas de aprendizaje y memoria. En estas curvas es posible indicar si el sujeto cumplió con determinados criterios de aprendizaje, por ejemplo la disminución en el número de errores cometidos al realizar una tarea o el tiempo requerido para completar una tarea. La duración de la memoria puede valorarse mediante la medición de pruebas de memoria a intervalos dados. Cuando el animal ha olvidado la tarea, la ejecución de la misma cae por debajo de los criterios de aprendizaje.

Para Rahmann y Rahmann, 1991, la memoria es la capacidad de almacenar y recordar información adquirida individualmente. Esto comprende numerosos procesos en los que participan de manera secuencial los siguiente componentes:

1. Recepción de la información del ambiente por medio de los órganos sensoriales.
2. Selección (filtrado) de la información relevante para ser almacenada.
3. Almacenamiento permanente de la información (formación de engramas)
4. Asociación con información previamente almacenada.
5. Reactivación de la información almacenada como recuerdo.

Todos los animales multicelulares que poseen neuronas tienen memoria. Simon (1976), considera que fenomenológicamente la memoria se caracteriza e identifica por:

- (1) La clase de entradas que pueden almacenarse en ella,
- (2) el tiempo que se requiere para almacenar información nueva
- (3) el tiempo requerido para acceder la información previamente almacenada,
- (4) el tiempo que se retiene la información una vez almacenada,
- (5) la condiciones que causan la pérdida de la información en el periodo en el que debería ser retenida,
- (6) la naturaleza cualitativa del deterioro de la información almacenada,
- (7) la naturaleza de las claves necesarias para acceder a la información y
- (8) a forma de organización de la información almacenada.

Gibbs y Ng (1979), consideran que la formación de la memoria en tareas de evitación pasiva sigue tres fases secuenciales: la más temprana (memoria de corto plazo), comienza a declinar a los 10 minutos después del entrenamiento; la segunda (memoria lábil) declina a los 30 minutos después del entrenamiento; la fase final (memoria de largo plazo) persiste por un mínimo de 24 horas después del entrenamiento. El tiempo en el que se cambia de una a otra fase pareciera ser de 15 minutos para el paso de la primera a la segunda y 55 minutos para el cambio de la segunda a la tercera fase. En circunstancias normales es posible recuperar la información, es decir recordar lo aprendido, en cualquiera de estas fases.

Según Tulving y Schacter (1990), la memoria consiste en múltiples sistemas y subsistemas con diferentes características operativas. Distingue tres tipos de memoria: operativa, semántica y episódica. La memoria operativa está relacionada con los cambios en la ejecución como respuesta a estímulos; la memoria semántica se relaciona con la adquisición y el uso del conocimiento concreto en el sentido más amplio; y la memoria episódica es la capacidad de recordar sucesos experimentados personalmente. El dominio de la memoria operativa es la conducta, mientras que el de la semántica y episódica son el conocimiento o pensamiento. Las dos últimas, son memorias cognitivas que tienen la capacidad de almacenar representaciones de objetos, eventos y sus relaciones.

Goldman-Rakic (1992) considera que la denominada memoria de trabajo, que es una combinación de la alerta momento-momento y el recuerdo instantáneo de información archivada, capacita al hombre para planear el futuro y asociar pensamientos e ideas. Es como el "pizarrón de la mente" y sirve de complemento a la memoria asociativa, ya que proporciona la activación de corto plazo y el almacenamiento de información simbólica, además de permitir la manipulación de ésta. Es fundamental para la comprensión del lenguaje, el aprendizaje y para el razonamiento.

En la década de 1960 se propuso la teoría de los códigos moleculares como una de las posibles hipótesis sobre la memoria y el almacenamiento de información. Esta teoría

decía que la información adquirida es especificada por el tipo de moléculas sintetizadas por las neuronas involucradas. La molécula es el transportador de la información y su estructura dependerá de la experiencia y contiene un código que la representa. De acuerdo a este punto de vista, cada neurona tiene su propia etiqueta molecular; durante el aprendizaje se forman nuevas combinaciones de estas moléculas que son el código de la nueva información adquirida. Esta idea de un código molecular para la memoria se abandonó en favor de la teoría sináptica de la memoria, esto es que la memoria se almacena en cambios en la eficacia sináptica y que estos cambios se realizan por fenómenos celulares comunes a todas las neuronas (Squire, 1987).

Purves y Lichtman (1980), desarrollaron el principio de competencia que se aplica a la eliminación de sinapsis, este principio enuncia que un gran número de axones compite por las células blanco y que en esta competencia se reduce el número de axones que terminan en cada célula a través de la eliminación de algunos y la recolocación de otros; de cualquier manera, esto significa la pérdida de algunas de las conexiones originales.

La competencia no ocurre sólo durante el desarrollo sino también como resultado de la experiencia, lo que sugirió que este principio es relevante al aprendizaje y la memoria. Wiesel y Hubel (1965), demostraron que después del desarrollo del sistema nervioso las neuronas presinápticas de la vía visual compiten por el control de las neuronas postsinápticas como respuesta a una experiencia. Los efectos de la experiencia sobre la conectividad funcional de las vías neurales se reflejan en cambios morfológicos que dependen de la actividad y sincronía en las entradas que convergen sobre las células blanco comunes.

Para Rahmann y Rahmann (1991), el fenómeno de la memoria de corto plazo puede explicarse en términos de cambios dependientes de la actividad que ocurren en las membranas externas de sinapsis inestables.

Teyler y Discenna (1984), postulan que la potenciación a largo plazo (LTP) es el mecanismo más plausible que subyace al inicio del almacenamiento de la memoria de largo plazo de información en el cerebro de mamífero.

El problema de la localización exacta de la memoria permanece sin resolverse aún. Se ha relacionado diversas estructuras con la función de almacenamiento de la información, entre las que se pueden citar a la corteza cerebral y el hipocampo entre otros. Sin embargo, entre los investigadores de este campo la teoría mejor aceptada es la que postula que la memoria se almacena en la forma de cambios sinápticos en las estructuras involucradas en la percepción, análisis y posterior procesamiento de la información adquirida.

Se han utilizado diversos métodos para determinar las estructuras cerebrales que participan en el almacenamiento de la memoria como las lesiones de diversas estructuras, la administración de sustancias marcadas o el estudio de pacientes con alteraciones de la memoria (Rahmann y Rahmann, 1991).

En animales y humanos con lesiones prefrontales están destruidos los mecanismos de conocimiento representacional que guían la conducta y el momento en el que existe una mayor tasa de conexiones neurales en la corteza prefrontal ocurre cuando el animal adquiere la capacidad de realizar tareas de respuesta retardada, es decir a los dos o tres meses de edad. Sumando a esto los resultados obtenidos en monos a los que se entrena en tareas de respuesta retardada, sugieren que la operación de la memoria de trabajo se lleva a cabo en el lóbulo prefrontal de la corteza cerebral.

Según Goldman-Rakic la corteza prefrontal está dividida en múltiples dominios de memoria, cada uno de ellos especializado para codificar diferentes tipos de información; es posible que la corteza prefrontal almacene temporalmente la información necesaria para juzgar un estímulo reciente, ya que la función de las neuronas de la corteza prefrontal es excitar o inhibir la actividad de otras partes de la corteza; por esto, la información procesada en esta región puede guiar la actividad de las neuronas de los centros motores, las que a su vez realizan los movimientos.

Lashley (1950), sugiere que la memoria se almacena de una manera difusa, es decir que se distribuye entre muchas estructuras y que las mismas neuronas que participan en la formación de la memoria también participan en su almacenamiento. De acuerdo con

esto, la memoria debería involucrar la actividad sinérgica o algún tipo de resonancia entre un gran número de neuronas.

Se ha postulado la existencia de una engrama cortical que representa conductas aprendidas. Esta engrama cortical es un grupo de neuronas ampliamente distribuidas en la corteza que probablemente comprende muchas pequeñas islas o parches de neuronas que aparentemente corresponden a diferentes aspectos del estímulo real aprendido o recordado que es representado en su totalidad por un conjunto de células. Este engrama es dinámico y puede cambiar en el tiempo (Merzenich y Sameshima, 1993).

Miller, Kasrow y Schachtman, (1986), postulan un modelo que diferencia entre trazos activos (transmisión electroquímica neural) y trazos pasivos (modificación química/estructural de neuronas). Las evidencias sugieren que la información es primero codificada como una representación pasiva en una fracción de segundo, dejando poca oportunidad para la interferencia con los procesos de almacenamiento. En vez de esto, parece que la interferencia retroactiva altera los procesos de recuperación de la información necesarios para el recuerdo. Concluyen que muchas fallas de memoria se deben, al menos en parte, a fallas en la recuperación de la información.

2.2. *Plasticidad cerebral*

La plasticidad es la base de la organización cerebral sobre la cual se sustentan las funciones cerebrales superiores y entre estas el aprendizaje y la memoria.

El sistema nervioso posee la capacidad de cambiar de acuerdo a la experiencia y crear nuevos comportamientos, así como de recuperarse funcionalmente después de haber sufrido una lesión. Esta capacidad funcional es la que permite al hombre adaptarse a un medio ambiente cambiante. La propiedad de cambio del sistema nervioso se ha denominado plasticidad cerebral y es la base de la organización cerebral (Squire, 1987).

El concepto de plasticidad neural tiene distintas connotaciones, dependiendo del contexto en el que ha sido definida. Así por ejemplo Kornorsky en 1961, define la plasticidad cerebral como "una propiedad fundamental del sistema nervioso que determina que un estímulo o combinación de estímulos adecuados, produzcan una modificación morfológica y funcional duradera".

Gollin (1981), se refiere a la plasticidad como un "posible rango de variaciones que pueden ocurrir en el desarrollo individual, o a cambios estructurales sistemáticos o funcionales en un proceso, y puede abarcar variaciones que se encuentran en un conjunto de variación alrededor de algún promedio hipotético." De acuerdo con Gollin, la plasticidad es el potencial para el cambio, la capacidad de modificar nuestra conducta y adaptarse a las demandas de un contexto particular.

Para Kaplan (1983), la plasticidad del desarrollo es "una habilidad para modificar sistemas orgánicos y patrones conductuales. En este contexto, para obtener objetivos específicos pueden utilizarse distintos medios. La plasticidad también se refiere a las amplias diferencias individuales en respuesta a demandas ambientales externas o internas".

En 1984, Spreen definió esta propiedad como "la capacidad del sistema nervioso para adaptarse o cambiar ante un estímulo del medio ambiente". Otros autores como Brailowsky y Piña (1991), definen plasticidad como "un proceso caracterizado por cambios adaptativos estructurales y funcionales del sistema nervioso, que se efectúan como consecuencia de la alteración de su ontogenia (historia de la vida de un individuo, tanto embrionaria como postnatal)".

Para los propósitos de este trabajo y parafraseando a Spreen y Gollin, tomaremos como definición de plasticidad cerebral a la capacidad de modificación del sistema nervioso en respuesta a un estímulo; es decir el potencial para el cambio, la capacidad de modificar la conducta y adaptarse a las demandas de un contexto particular.

La manera en que un organismo responde a su medio ambiente puede tener efectos estructurales (morfológicos/bioquímicos) en el sistema nervioso central, por lo que la

actividad conductual puede utilizarse para promover actividad neuronal que estimule el crecimiento de dendritas y sinapsis.

El punto de vista tradicional es que el cerebro adulto es un órgano estático e invariable. Sin embargo, las investigaciones realizadas en este campo en los últimos años han demostrado que es posible producir cambios estructurales dramáticos en el cerebro adulto como respuesta a diversas experiencias, entre las que se incluyen el aprendizaje y la manipulación hormonal, y que estos cambios pueden ocurrir en un lapso corto de tiempo. (McEwen, Cameron, Chao, Gold, Margarinos, Watanabe y Woolley, 1993)

Muchas neuronas muestran plasticidad, esto es, pueden cambiar estructural o funcionalmente, con frecuencia en forma duradera. La plasticidad es evidente en diversos fenómenos como la tolerancia a drogas, inducción enzimática, retoñamiento (*sprouting*) de axones terminales después de una lesión cerebral y fenómenos estrictamente sinápticos, tales como la facilitación y la depresión (Squire, 1987).

Muchos biólogos creen que la capacidad de memoria proporciona un caso especial de un fenómeno más general: la plasticidad neuronal. El problema de dilucidar si el aprendizaje es o no un fenómeno plástico ha ocupado al hombre desde hace muchos años; ya desde el siglo pasado investigadores como Spurzheim (1815), Darwin (1874) y Ramon y Cajal (1895) (citados por Bennett, Diamond, Krech y Rosenzweig, 1964), entre otros, planteaban que el uso del cerebro, a similitud de cualquier otro órgano, debería determinar cambios detectables en él.

Las primeras hipótesis acerca de este tema, postulaban que el tamaño y el peso del cerebro deberían estar relacionados con la capacidad intelectual; sin embargo, gradualmente se ha demostrado que esta relación no existe y en su lugar se ha sugerido que los cambios que ocurren en el cerebro como producto de la experiencia son más sutiles e involucran cambios en las interconexiones neurales o bien a nivel neuroquímico. Pero la respuesta a cuáles componentes de la neurona pueden cambiar y como se llevan a cabo estos cambios sólo comenzó a emerger en 1938 con los estudios de Gopfert y

Schaefer quienes descubrieron el potencial sináptico (Hawkins y cols., 1993). La mayor parte de las teorías fisiológicas sobre el aprendizaje mencionan cambios químicos o físicos como residuos de la experiencia. Estos residuos se han llamado engramas cerebrales o trazos de memoria. Benett y cols. (1988), han encontrado evidencia que indica que la experiencia puede modificar no sólo la química sino también la anatomía del cerebro.

J. Van Reempts, Dikova, Werbrouck, Clincke y Borger (1992), han descrito cambios en la forma de las espinas dendríticas de la capa supragranular del hipocampo en ratas sometidas a un condicionamiento de prevención activa, lo que sugiere una reorganización o remodelación estructural como producto del aprendizaje.

En la actualidad se acepta que las conexiones sinápticas sufren cambios ultraestructurales muy rápidos relacionados con su función como resultado de activación continua. Se considera a la potenciación de larga duración (LTP) como un componente importante del proceso de aprendizaje y del almacenamiento de la información (Teyler y Fountain, 1987) .

En 1994 Weiler, Hawrylak y Greenough, en una revisión acerca de los mecanismos celulares y sinápticos subyacentes a la formación de la memoria, presentan evidencia que indica que la estimulación ambiental provoca cambios en el número de sinapsis, en la distribución de las vesículas postsinápticas y cambios complejos en la forma y el tamaño de las zonas de contacto sináptico. Como estos cambios requieren síntesis de proteínas, los autores estudiaron la función de los agregados polirribosomales que aparecen en la base de las espinas dendríticas de sinapsis nuevas o recién formadas y demostraron que la despolarización determina un rápido aumento de estos agregados y de la captación de metionina en diversos polipéptidos. Ambos hechos sugieren un aumento en la síntesis de proteínas, lo que podría explicar los cambios sinápticos reportados como consecuencia de la estimulación.

Kandel y Spencer (1968) dicen: "Ya que la persistencia es una de las características más distintivas del aprendizaje, nosotros creemos que el análisis de las propiedades

plásticas de las neuronas es un prerrequisito para el estudio neurofisiológico del aprendizaje."

A finales de la década de 1940 Hebb desarrolló un modelo celular de aprendizaje asociativo y estableció que las sinapsis que unen a dos células aumentan su eficiencia si la fibra presináptica participa en la activación de la neurona postsináptica. Las primeras sinapsis de este tipo identificadas en el cerebro de mamíferos se encuentran en el hipocampo. La estimulación de las vías excitatorias monosinápticas del hipocampo con trenes breves de alta frecuencia provocan un aumento súbito y sostenido de la eficiencia en la transmisión sináptica; este efecto, denominado LTP, se presenta en todas las vías excitatorias del hipocampo y en otras regiones del cerebro. (Hebb 1949). Cristofi y cols. (1993), consideran que la inducción de LTP conforma un modelo Hebbiano de aprendizaje. Los estudios de aprendizaje a nivel celular han demostrado que el aprendizaje produce cambios plásticos en las propiedades de la neurona que a menudo incluyen modificaciones homo y heterosinápticas en la intensidad de las conexiones; estos cambios involucran la actividad de muchas células y sus conexiones (Hawkins y cols., 1993)

Existe abundante evidencia que indica que la LTP es el mecanismo subyacente al menos de ciertas formas de memoria (Bliss y Collingridge, 1993). Algunos inhibidores de la LTP, al igual que la denervación del hipocampo, interfieren con el aprendizaje rápido de señales olfativas nuevas (Staubli, Thibault, Dilorenzo y Lynch, 1989; Staubli, Fraser, Kessler y Lynch, 1986). También el fenómeno inverso denominado depresión de larga duración (LTD), reducción de la transmisión sináptica dependiente de actividad que puede persistir por horas, es un modelo neural en procesos relacionados con la memoria y el aprendizaje, como la extinción y el olvido (Cristofi, Nowicky, Bolsover y Bindman, 1993).

Eccles (1964), sugiere una teoría de aprendizaje similar a la propuesta por Hebb basada en la facilitación sináptica. Propone que durante el aprendizaje debe ocurrir una disminución selectiva de la resistencia sináptica de las representaciones centrales de los

estímulos condicionados y no condicionados y que para que se produzcan efectos a largo plazo en el almacén permanente de los trazados de memoria deben desarrollarse algunas alteraciones anatómicas.

Se ha demostrado que hay adaptación efectiva en la corteza visual en gatos como respuesta a alteraciones ambientales específicas y estos mecanismos adaptativos son similares a los mecanismos de almacenamiento de la memoria de largo plazo, porque la estructura básica de la neocorteza como una red asociativa no cambia con la edad. Existen muchas similitudes entre la plasticidad del desarrollo y la memoria de largo plazo, como por ejemplo la existencia de un periodo de consolidación en ambos fenómenos o la posibilidad de interferir en la consolidación mediante el uso de fármacos; en todos los casos, se puede considerar la plasticidad compensatoria como un proceso de optimización cerebral, análogo al aprendizaje, que se realiza mediante mecanismos competitivos basados en las sinapsis de Hebb (Rauschecker, 1995).

Bliss y cols. (1993), consideran que los fenómenos externos son representados en el cerebro como patrones espacio-temporales de actividad neural que podrían ser por sí mismos agentes de cambios sinápticos. Por tanto, la localización del almacén, el engrama de aprendizaje y memoria, podría encontrarse en aquellas sinapsis que presentan cambios en la eficiencia sináptica dependientes de actividad.

Sin embargo, pareciera que diferentes formas de plasticidad cerebral predominan en los diversos tipos de aprendizaje, regiones del cerebro y especies. Es probable que en cada región del hipocampo de mamíferos operen mecanismos particulares a esa región, los cuales son distintos de los encontrados en algunos invertebrados como la *Aplysia*, la *Hermisenda* y la *Drosophila*. No obstante, al relacionar los estudios en mamíferos con los de invertebrados es posible vislumbrar un mecanismo común en la plasticidad sináptica en todas las especies; este mecanismo común es la modulación de la liberación de transmisores durante el aprendizaje (Hawwkins y cols., 1993).

2.3. Extinción y recuperación de la respuesta

La pregunta de si cada cosa que se aprende permanece en la memoria o si algunas se pierden irremediablemente no se ha respondido aún. Algunos autores piensan que nada se pierde después de su almacenamiento en la memoria y que el olvido representa solamente la pérdida del acceso a la memoria. Otros mantienen que la memoria no se preserva completamente y que el olvido es una pérdida verdadera de información almacenada.

El término extinción se refiere tanto a un procedimiento experimental como a un proceso psicológico que consiste en la reducción gradual de la respuesta hasta su desaparición como resultado de cualquier procedimiento (Ardila, 1989).

El punto de vista conexionista y del principio de competencia proporcionan fuerte evidencia que sugiere que el olvido involucra una pérdida real de algunas de las conexiones neurales que originalmente representaban la información. La teoría conexionista del desarrollo del sistema nervioso plantea que durante el desarrollo desaparece una gran cantidad de axones que llegan a lugares inapropiados y que además los axones sobrevivientes pueden alterar su patrón de arborización terminal de manera que se eliminan una gran cantidad de sinapsis inadecuadas (Shatz y Kirkwood, 1984; Sretavan y Shatz, 1984).

En la actualidad no hay evidencia suficiente para demostrar un paralelo entre los efectos de la experiencia sobre el desarrollo del SNC y los procesos de formación de la memoria en los adultos. Aún si se acepta que la eliminación de sinapsis y la competencia son fenómenos dominantes durante el desarrollo inicial de las conexiones, no se ha probado que estos fenómenos tengan la misma importancia cuando el sistema nervioso maduro aprende y recuerda (Squire, 1987).

Si la memoria involucra cambios morfológicos que aumentan la conectividad es de suponer que el olvido dependerá de la regresión de estos cambios. Por supuesto, no es necesario que la regresión sea completa, pero en todo caso existirá una pérdida

irremediable de algunos cambios sinápticos que determinará una disminución de la velocidad, eficiencia o de algunas partes del recuerdo. Las representaciones de un suceso son redundantes e involucran un conjunto de representaciones de las diversas características del suceso, es por esto que es posible que se olviden partes del recuerdo y que otras permanezcan.

Además de lo anterior, la formación y el uso de la memoria es un proceso dinámico: el contenido de la memoria podría cambiar en la medida que la adquisición de nueva información interfiera, o la repetición y episodios de aprendizaje subsecuentes afecten la memoria preexistente. Algo de lo memorizado puede perderse y otras partes fortalecerse. A medida que pasa el tiempo después del aprendizaje, algunos elementos de la representación de los sucesos pueden perder detalles, mientras que otros pueden llegar a estar mejor organizados y más fuertemente conectados (Squire, 1987).

Constantemente ocurren cambios en la información almacenada, reesculpiendo representaciones preexistentes; sin embargo, aunque una representación pierda detalles y características, mantiene alguna similitud con la representación original durante un largo tiempo. La creencia que la memoria es permanente surge aparentemente de la experiencia personal y de las nociones populares acerca de la hipnosis y el psicoanálisis. Esta visión corresponde a la afirmación de Freud que "nada en la vida mental puede perecer una vez que se ha formado" Sin embargo, no hay evidencia conductual que indique que esta creencia es cierta. Sólo es posible probar que el almacén de memoria es mayor de lo que se cree (Loftus y Loftus, 1980)

El aprendizaje y la memoria no ocurren aislados de otros procesos cognitivos: que y cuanto es lo que se recuerda depende en gran medida de factores como el nivel de atención durante el aprendizaje y la naturaleza de los sucesos que ocurren en el momento del registro. No obstante, el problema del olvido permanece inexplicado. El proceso se realiza de manera contraria a la formación de la memoria, es decir, al almacenamiento y recuerdo de la información. Aún cuando se asume que la capacidad de recordar una información almacenada permanece durante mucho tiempo, al menos

durante el tiempo en el que las estructuras participante se conserven intactas, continuamente nos enfrentamos al fenómeno del olvido. (Rahmann y Rahmann, 1991)

La extinción de una respuesta condicionada es un modelo que nos permite estudiar los mecanismos de salida de la información almacenada en el sistema nervioso y olvidada, por un mecanismo fisiológico normal más que por destrucción de vías neurales o alteraciones neuroquímicas, y determinar si comparte los mismos circuitos neuroquímicos que la adquisición y el almacenamiento. Entendemos por extinción la situación experimental en la cual después de que un sujeto aprende a ejecutar una tarea por reforzamiento positivo o negativo, las siguientes respuestas ya no son reforzadas. El resultado de esta manipulación es que la frecuencia de emisión de la respuesta condicionada disminuya significativamente con el transcurso del tiempo (Rivas, 1991).

Existe amplia evidencia que indica la participación de diversas estructuras en el fenómeno de extinción. Una de las más estudiadas es el hipocampo. Se ha descrito la participación de esta estructura en la integración de señales de tipo espacial y en la memoria de trabajo (Nakamura y Ono, 1986; Schwegler, Crusio y Brust, 1990), así como en la extinción y recuperación de respuestas ya extinguidas, aunque se ha sugerido que en estos últimos procesos no participa el sistema colinérgico hipocampal (Warbuton, 1972). Estudios electrofisiológicos en el hipocampo de ratas sometidas a pruebas conductuales revelan que en esta estructura existen al menos dos tipos celulares morfológica y electrofisiológicamente distintas que se activan en distintos tipos de tareas (Christian y Deadwyler, 1986).

También se ha sugerido la participación del núcleo amigdalino en la extinción de tareas discriminativas (Sarter y Markowitsch, 1983) y de la región septal en la extinción de reflejos alimentarios instrumentales (Oniani y Nachkebia, 1985). Por otra parte, Miyamoto, Shintani, Nagaoka y Nagawa (1985), demostraron que en las ratas lesionadas en el cerebro basal se produce un deterioro de la adquisición y una facilitación de la extinción de una respuesta de prevención pasiva. Estos datos sugieren que las lesiones bilaterales del cerebro basal anterior deterioran la adquisición y retención de las

respuestas de prevención activa y pasiva y que este modelo puede ser útil para el estudio de la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil.

Existe una gran cantidad de sustancias involucradas en los procesos de extinción y recuperación de la conducta. Se ha establecido la participación de la acetilcolina en estos procesos, un neurotransmisor que en la mayor parte de las regiones del cerebro y médula espinal tiene un efecto modulador sobre las sinapsis. La administración de mecamilanina, un bloqueador nicotínico, en el hipocampo posteroventral-área entorrinal (VHE) deteriora la adquisición y facilita la extinción de una tarea de prevención pasiva. Estos resultados sugieren que los receptores colinérgicos nicotínicos en el área VHE median el aprendizaje de prevención pasiva en las ratas jóvenes tan pronto como surge la adquisición. Los mecanismos colinérgicos muscarínicos sólo se desarrollan más tarde en esta región llegando a ser progresivamente más importantes para las conductas de prevención pasiva (Blozovski, 1983).

Toumane, Durkin, Marighetto, galey y Jaffard (1988), al medir la actividad colinérgica en hipocampo y corteza de ratones durante el entrenamiento, adquisición y extinción de una tarea de discriminación espacial observaron una activación colinérgica durante la adquisición y 30 minutos después del entrenamiento asociada con una correlación de las actividades colinérgicas hipocampales y corticales, por el contrario durante la extinción se encontró una atenuación de la activación colinérgica asociada con una pérdida significativa de la correlación entre estas dos regiones cerebrales. Rivas (1991), reportó que en ratas entrenadas en una tarea de prevención pasiva, se presenta recuperación de la respuesta extinguida con la administración de escopolamina y colina.

Schlesinger, Lipsitz, Peck, Pelleymounter, Stewart, y Chase (1983) demostraron que la administración de sustancia P después del entrenamiento aumenta significativamente, y de manera dosis dependiente, la retención de una tarea de prevención pasiva de un ensayo; este efecto fue revertido por naltrexona. No obstante, esta sustancia no tiene efecto sobre la retención cuando se administra antes del entrenamiento en una tarea de prevención activa. Sin embargo, los animales entrenados con sustancia P fueron más

resistentes a la extinción que los animales controles, tanto en prevención pasiva como en la activa.

Ellis en 1984, plantea que la manipulación noradrenérgica de la amígdala de la rata provoca la alteración de la extinción de una tarea de prevención pasiva. Quartermain, Judge y Leo (1988), concluyen que los agentes farmacológicos que estimulan los sistemas monoaminérgicos pueden mejorar la recuperación de la memoria al activar sistemas neurales no específicos que provocan alerta, atención y activación motora.

Con respecto a la participación de GABA en los procesos cognitivos, Breen y McGaugh (1961) demostraron que la administración de picrotoxina aumenta la retención; posteriormente McGaugh, Castellano y Brioni (1990) reportaron que la administración de picrotoxina acelera la extinción de conductas aversivas condicionadas.

Las hormonas pueden afectar los procesos mnémicos porque muchas actúan como moduladoras de la neurotransmisión. Hay abundante evidencia que relaciona hormonas como la vasopresina, la adrenocorticotropina (ACTH), la hormona estimulante del melanocito (MSH), la testosterona y la GH, entre otras, con los procesos cognitivos. Izquierdo y Pereira (1989), plantearon que la facilitación post-entrenamiento inducida por hormonas se debe a un fortalecimiento de los trazos de memoria dejados por las tareas de evitación, mientras que la interferencia retroactiva causada por la exposición a una serie de tonos ocurre independientemente de ese proceso y probablemente se debe a la incorporación de información post-eventos.

Smotherman (1985), sugirió que la manipulación de hormonas asociadas con el sistema hipofiso-adrenal afecta la adquisición y extinción de conductas de aversión a sabores. Koob, Lebrun, Martinez, Dantzer, LeMoal y Bloom (1985), demostraron que la arginina vasopresina (AVP) presenta acciones no renales, entre las que se incluye la potenciación de conductas de evitación aprendidas en ratas y un aumento de las funciones cognitivas en humanos. La administración periférica de un antagonista vasopresor AVP revierte el retardo en la extinción de una tarea de prevención pasiva y activa, además de los efectos aversivos no condicionados de AVP.

Sin embargo, la administración central del antagonista revierte los efectos periféricos de AVP sólo a dosis que actúan a nivel periférico. Estos resultados apoyan la hipótesis de los autores que plantean sistemas AVP paralelos pero separados, tanto en la hipófisis como en el cerebro, con un rol en las conductas adaptativas a ciertos tipos de estrés.

Van Wimersma, Jolles y De Wied (1985), encontraron que la vasopresina y la oxitocina ejercen pronunciados efectos sobre la conducta a través de una acción directa sobre el cerebro. Una sola inyección de vasopresina produce una inhibición duradera de la extinción de una respuesta condicionada de prevención, lo que sugiere que esta sustancia inicia un efecto duradero sobre el mantenimiento de una respuesta aprendida, probablemente por facilitación de los procesos de memoria.

Además, la vasopresina mejora la ejecución de conductas de evitación pasiva, facilita la retención de conductas de elección sexualmente motivadas en laberinto en ratas macho, retarda la extinción de tareas de discriminación apetitiva, en patos afecta las conductas inducidas por un estímulo, retarda la declinación post-castratoria de la conducta copulativa en ratas macho, previene o revierte la amnesia inducida por choque electroconvulsivo, la inhalación de Co₂, el pentilentetrazol o la puromicina. La mayor parte de estos efectos pueden explicarse por influencias estimuladoras sobre los procesos de memoria.

Diversas estructuras del sistema límbico parecen actuar como el sustrato anatómico para los efectos conductuales de la vasopresina y es probable que participen varios sistemas de neurotransmisores. La amígdala y el giro dentado del complejo hipocampal, así como la DA y la serotonina (5-HT) participan en la acción de la vasopresina sobre los procesos de recuperación. Por lo general, la oxitocina ejerce efectos opuestos a la vasopresina y se ha sugerido que puede ser un neuropéptido amnésico.

DeVito y Brush (1984), reportaron que tanto la ACTH como la AVP retardan la extinción de una respuesta de evitación en ratas intactas y este efecto es bloqueado diferencialmente por naloxona. Los resultados sugieren que no es cierto que la ACTH trabaja a través de la motivación y la vasopresina a través de la memoria.

Por su parte, Teledgy, Kadar y Balazs (1990), demostraron que la ACTH retarda la extinción de conductas de evitación pasiva; efecto bloqueado por atropina y haloperidol y no por fenoxibenzamina y propranolol. Ahlers, Richardson, West y Riccio (1989), plantean que la administración de ACTH produce la recuperación de una respuesta extinguida de prevención pasiva. La administración de la hormona después de la extinción de la respuesta puede producir mejoría duradera de la ejecución.

La hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) disminuye la velocidad de desaparición de la dopamina en el hipotálamo después de la inhibición de la síntesis de catecolaminas mediante alfa-metilparatiroxina y bloquea la acumulación de serotonina después de la inhibición por monoaminoxidasa. La LHRH atenúa la consolidación del aprendizaje de prevención pasiva. Los datos sugieren que los efectos de algunas neurohormonas son mediadas por transmisores u opiáceos endógenos y que deben considerarse interacciones péptido-transmisor y péptido-péptido en la acción de las neurohormonas.

Vecsei, Kiraldi, Bollok, Nagy, Vargas, Penke y Teledgy (1984), encontraron que la somatostatina inhibe y la cisteamina facilita la extinción de una conducta de prevención activa. No obstante, la somatostatina no tiene un efecto significativo en el aprendizaje de discriminación espacial en laberinto en T, mientras que la cisteamina atenúa la ejecución. Los datos sugieren que la somatostatina debe tener un rol fisiológico en la organización de cierto tipo de conductas. Romanova, Karganov, Kadar y Teledgy (1990), demostraron que la somatostina puede jugar un papel en el mantenimiento de los procesos de memoria.

Delbende, Jegou, Tranchand-Bunel, Leroux, Tonon, Mocaer, Pelletir, y Vaudry (1985), demostraron que la alfa-MSH produce efectos no endocrinos y que puede actuar como un neuromodulador de la neurotransmisión. Esta hormona aumenta la conducta de acicalamiento y está involucrada en la memoria, alerta y atención. Se ha reportado que restaura la capacidad de aprendizaje en animales hipofisectomizados, retarda la extinción de la conducta de prevención pasiva y afecta la ejecución de las conductas

motivadas por hambre y la conducta agresiva. Tanto a la MSH como a algunos péptidos relacionados se les atribuye un rol en el estado de alerta ya que producen un alto nivel de vigilancia y mejoran la discriminación visual. Estas conductas se acompañan de marcados cambios electrofisiológicos en el SNC.

También se ha involucrado a hormonas intestinales como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) o la colecistocinina (CCK) con los procesos mnémicos. Cottrell, Vedhuis, Rostene y de Kloet (1984), reportaron que la administración de VIP produce efectos inhibitorios sobre conductas inducidas por un estímulo aversivo.

Fekete y cols. (1984), demostraron que la CCK facilita la extinción de una tarea de prevención activa y la retención de una tarea de prevención pasiva. Este último efecto es revertido por el clordiazepóxido, lo que demuestra que en estas situaciones de prueba la CCK puede modificar la motivación de miedo o la alerta de los animales de manera parcialmente similar al haloperidol. Al parecer los efectos similares a neurolépticos son mediados por el núcleo accumbens y los no similares a neurolépticos a través del núcleo central amigdalino.

Del Cerro y Borrel (1987), reportaron que la administración subcutánea de beta-endorfina deteriora la extinción forzada de una respuesta inhibitoria de evitación en ratas de manera dosis dependiente en forma de U invertida.

La naloxona, administrada por vía s. c., no influye sobre la extinción de la conducta; sin embargo, la misma dosis de naloxona inyectada antes de la administración de beta-endorfina previene el efecto del opioide. Estos resultados sugieren que la beta-endorfina puede estar involucrada en la modulación de la extinción forzada de una información recientemente adquirida, así como influir sobre el fenómeno de reaprendizaje asociado con esta particular forma de olvido (Del Cerro y Borrel ,1987).

Drago, Valerio, Scalisi, D' Agata y Scapagnini (1988), demostraron que la administración aguda de dihidroergocristina (DHEC) facilita la adquisición de conductas de prevención activa y la retención de conductas de prevención pasiva en animales viejos (26 meses). Sin embargo, la administración subcrónica de DHEC retarda la extinción de la conducta.

Con respecto a los esteroides sexuales y GH, Clifton y Andrews (1987), demostraron que la administración de testosterona retarda la extinción de una aversión condicionada a sabores y que el estradiol no lo afecta. Este retardo de la extinción se presenta en machos y hembras en igual proporción.

Chambers y Yuan (1990), encontraron que la administración de testosterona durante el proceso de extinción de una aversión condicionada a sabores a ratas macho y hembra gonadectomizadas retarda este proceso, mientras que la administración simultánea de estradiol y testosterona lo acelera. Esto sugiere que el estradiol bloquea los efectos amnésicos de la testosterona sobre la extinción. Sin embargo, la administración de testosterona durante la adquisición, la extinción o durante ambas no previene a los animales de los efectos del estradiol. Estos resultados indican que durante la extinción no es necesaria la presencia concomitante de estradiol y testosterona para la efectividad del estradiol y, por tanto, el mecanismo de acción del estradiol sobre la extinción es independiente de la testosterona.

En otro estudio Sengstake y Chambers (1991), trabajando con ratas macho y hembra encontraron que la cantidad de testosterona necesaria para retardar la extinción de una conducta en un adulto depende de la exposición perinatal a testosterona. Esto explica el que los machos requieran cantidades menores de testosterona para obtener el retardo de la extinción. Además, se ha estudiado los efectos de los esteroides anabólicos, Mingin y cols., 1990, sugieren que la administración de esteroides anabólicos no sólo produce cambios fisiológicos observables sino que también afecta la conducta espontánea.

Hay pocos estudios sobre el papel de la GH en la extinción de respuestas condicionadas. Saprionov y Kudriashova (1990), reportan que la GH, la TRH y la ACTH mejoran el aprendizaje de tareas condicionadas y que la TRH y la ACTH retardan la extinción, mientras que la GH la facilita.

2.4. Neuromodulación; Hormonas y memoria

Se define como neuromodulación a la modificación de las propiedades de los canales iónicos por neurotransmisores y hormonas (Oka, 1992). Esta puede ser la base de muchos cambios duraderos en la conducta.

Los neuromoduladores cambian las propiedades de las membranas neurales o presentan efectos sobre el neuroplasma que afectan la interacción de un neurotransmisor y su receptor o bien afecta la liberación, la unión o cualquier otra acción de un neurotransmisor. A diferencia de los neurotransmisores los neuromoduladores tienen efectos de larga duración sobre las sinapsis (Rahmann y Rahmann, 1991).

Las funciones neuronales pueden ser moduladas por una variedad de estímulos neuronales, ambientales y hormonales. Una forma de modulación es el cambio inducido por hormonas en la biosíntesis de neurotransmisores específicos (Zurn, 1991).

El cerebro regula y responde al sistema endocrino de manera que los cambios ambientales y las experiencias de un animal pueden alterar la forma y las propiedades de las células nerviosas sensibles a hormonas (McEwen, 1991).

Hay amplias evidencias que indican que el almacenamiento de la memoria es modulado por una variedad de hormonas. Es posible modificar la retención de información recientemente adquirida, mediante la administración de una variedad de tratamientos aplicados poco tiempo después del entrenamiento. Estos hallazgos sugieren que los procesos subyacentes al almacenamiento de la memoria pueden ser modulados por sistemas endógenos activados por el entrenamiento y que, al menos en parte, esta modulación puede explicarse por la activación de los receptores de norepinefrina en el complejo amigdalino (McGaugh e Introini-Collison, 1987).

Existen estudios que demuestran que neuronas del cerebro adulto, que no necesariamente están involucradas en la reproducción, cambian rápidamente en respuesta a alteraciones naturales de los niveles hormonales de esteroides (McEwen, 1991).

Las hormonas ejercen efectos modulatorios sobre la memoria, en algunos casos por acciones periféricas y en otros sus acciones son centrales. Se ha propuesto que muchas

hormonas administradas periféricamente afectan la memoria al modular la acción de hormonas endógenas liberadas por el entrenamiento (Gold y Mcgaugh, 1975).

Para que las hormonas liberadas periféricamente afecten la memoria es necesario que tengan efecto sobre el sistema nervioso central. Las hormonas liberadas en la hipófisis, como ACTH, vasopresina y oxitocina, también presentan influencias sobre el aprendizaje y la memoria y sus efectos pueden ser específicos o no (Gold y Delaney, 1981). Los opioides endógenos también presentan efectos sobre la memoria y el aprendizaje (Riley, Zellner y Duncan, 1980).

McGaugh (1983), considera que ciertas hormonas y neurotransmisores ejercen efectos moduladores relativamente no específicos sobre la memoria. Algunos efectos pueden ejercerse a través de estructuras cerebrales específicas que se ligan a funciones de memoria. También es posible que estos efectos operen sobre diferentes estructuras cerebrales, mediante conexiones anatómicas ascendentes, como las descritas para el sistema de norepinefrina (NE). Finalmente, es probable que estos efectos no tengan relación con la memoria en sí sino sobre otros factores como la atención. Sin embargo, hay abundante evidencia que indica que las hormonas participan en el almacenamiento de la información como moduladores endógenos de los procesos neurobiológicos que subyacen a la memoria.

En los mamíferos se ha involucrado al hipocampo con el procesamiento de información espacial, así como con aspectos de aprendizaje y memoria. Existe evidencia que indica que el tamaño de esta estructura varía en cada especie de acuerdo con la importancia de la memoria espacial para la especie. Se ha demostrado que diversas hormonas, entre las que se incluyen las hormonas esteroideas sexuales, tienen un papel importante en la maduración y diferenciación del hipocampo y alteran las características neuroquímicas y eléctricas del hipocampo adulto (McEwen, Cameron, Chao, Gould, Margarinos, Watanabe y Woolley, 1993).

Las hormonas gonadales tienen un papel importante en el desarrollo y maduración del sistema nervioso, así como en la diferenciación de áreas relacionadas con conductas

reproductivas y no reproductivas (Bachevalier, Hagger y Bercu, 1989; Clark y Goldman-Rakic, 1989). Se ha reportado que la administración de testosterona tiene efectos sobre el aprendizaje espacial tanto en animales como en humanos (Janowsky y cols., 1994). En experimentos realizados en nuestro laboratorio hemos encontrado que la testosterona facilita el proceso de extinción de una respuesta de prevención pasiva en ratas jóvenes intactas de manera dosis dependiente cuando se administra durante todo el proceso de extinción (Rivas Arancibia y Vazquez Pereyra, 1994).

Las hormonas involucradas en el aprendizaje y la memoria pueden ejercer sus efectos sobre los neurotransmisores por diversos mecanismos. Ejemplos de estos efectos son la acción de estradiol y testosterona sobre la actividad de la acetilcolintransferasa y del estradiol sobre la acetilcolinesterasa (McEwen, Biegon, Davis, Lewis, Luine, McGinnis, Paden, Parson y Rainbow, 1982), la inhibición por testosterona de la actividad basal de neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (Toney, Lookingland y Moore, 1991) o la regulación de la actividad de la acetilcolintransferasa por la GH (Alvarez y Cacabelos, 1990; Fernández, Fariñas, Cornes, Borrás, Rodríguez y Cacabelos, 1990; Otero, Tortajada, Alonso, Tabernero, Seoane, Agra, Cornes y Cacabelos, 1990).

Algunos autores postulan que el sistema somatotropinérgico (SST), integrado por la hormona liberadora de la GH (GHRH), la somatostatina, la GH y las somatomedinas, desarrolla un importante papel en la regulación de la memoria, conducta y aprendizaje (Cacabelos, Niigawa, Alvarez, Muñoz, Nishimura y Rubia, 1990). Esto podría explicar la alteraciones mnémicas encontradas en algunos trastornos neuropsiquiátricos y degenerativos caracterizados por muerte neural (Otero y cols., 1990).

2.5. Esteroides y neuroesteroides

La testosterona como todos los esteroides es muy soluble en lípidos lo que permite su acceso a todas las células y órganos incluyendo el sistema nervioso central, donde

producen efectos rápidos y retardados (Majewska, 1992). Se ha demostrado la existencia de receptores citosólicos y nucleares a cinco tipos de esteroides, entre ellos los sexuales, en diferentes regiones del cerebro.

Existen receptores a estrógenos en hipotálamo, área preóptica, amígdala, hipófisis; a progesterona en hipotálamo, área preóptica, hipófisis y en corteza; y a andrógenos en hipotálamo, área preóptica, amígdala, hipófisis y septum. La hormona se une al receptor citosólico y el complejo hormona-receptor es traslocado al núcleo, lo que determina activación genómica y con esto la producción de enzimas y proteínas celulares que son las que realmente llevan a cabo la acción hormonal. Algunos de estos productos genómicos están ligados a la neurotransmisión. Se ha demostrado que en algunos pájaros cantores los andrógenos regulan la actividad de la acetilcolintransferasa y la acetilcolinesterasa induciendo actividad colinérgica en los nervios relacionados con la siringe (McEwen y cols., 1982). En el tejido neural y en la hipófisis la testosterona se convierte en 5α -dihidrotestosterona que se une a receptores a andrógenos intracelulares. La aromatización de testosterona a estradiol produce estradiol (E_2) el cual se une a receptores intracelulares a estrógenos (Lieberburg y McEwen, 1977; citado por McEwen y cols., 1982).

La presencia de testosterona durante el desarrollo tienen un importante rol en la modulación y maduración de del SNC al influir sobre la estructura neural y por lo tanto indirectamente sobre la conducta que se presentará posteriormente en la vida. Se ha postulado que participa en la expresión de diversas conductas no reproductivas como las habilidades cognitivas, ciertas conductas de juego y en rasgos de la personalidad. (Hampson y Moffat, 1994). Se sabe que la testosterona estimula las conductas agresiva y reproductiva en machos de muchas especies de vertebrados (Schlinger y Callard, 1990).

McEwen y cols. (1982), describen un rol "organizativo" de la testosterona, el cual se manifiesta por la modificación permanente de determinados circuitos neurales después de la exposición a la hormona, y un rol "activacional" sobre la conducta, el cual

aparentemente es mediado por una inducción reversible de productos génicos que participan en la neurotransmisión u otros aspectos funcionales de las células nerviosas.

Existe evidencia que indica que los niveles de hormonas gonadales presentes en el periodo perinatal tienen un papel importante en la diferenciación de áreas cerebrales que participan en funciones reproductivas y no reproductivas. Se sabe que actúa en áreas corticales relacionadas con el aprendizaje y que estimula el crecimiento de neuritas durante el desarrollo. Un ejemplo de esto es que en niños la edad de comienzo de la visión binocular se correlaciona positivamente con sus niveles plasmáticos de testosterona (Bachevalier y cols., 1989).

Diversos estudios han demostrado que el cerebro de los pájaros presenta considerable plasticidad durante toda la vida y que la proliferación neuronal y el desarrollo dendrítico de algunas regiones del cerebro aumenta de manera estacional y con la administración de testosterona o E₂ (Nottebohm, 1980, 1981; DeVoogd y Nottebohm, 1981; DeVoogd, Nixdorf y Nottebohm, 1985).

Otro ejemplo que demuestra la influencia organizativa de la testosterona sobre el cerebro, es la deficiencia en la habilidad espacial que se presenta en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático. La gravedad de la deficiencia se correlaciona directamente con la gravedad del hipogonadismo y el volumen testicular, lo que sugiere que la androgenización, presumiblemente mediada por testosterona o sus metabolitos, es esencial para el desarrollo de la habilidad espacial (Hier y Crowley, 1982).

Se ha descrito una diferencia sexual en el desarrollo normal de las capacidades para realizar tareas cognitivas en monos machos y hembras y esto se ha relacionado con los niveles de testosterona presentes durante el periodo perinatal (Clark y Goldman-Rakic, 1989). Además, se piensa que la exposición a testosterona durante el periodo neonatal media el establecimiento de diferencias sexuales en la respuesta agresiva (Simon y Whalen, 1987).

El dimorfismo sexual del cerebro se presenta en animales y humanos. Durante los primeros años de la vida y nuevamente después de los 11 años, las niñas sobrepasan a los niños en las pruebas de habilidad verbal (articulación, comprensión, fluidez y velocidad perceptual) y los niños tienen mejores habilidades no verbales, especialmente visualización espacial. Algunos autores postulan que estas diferencias se relacionan con las hormonas sexuales, pero los datos obtenidos en diversos estudios son contradictorios (Christiansen y Knusmann, 1987).

La acción de la testosterona administrada exógenamente sobre el cerebro de diferentes especies está bien documentada en la literatura. La administración de esta hormona a codornices macho estimula la conducta agresiva y reproductiva. Este efecto requiere de la aromatización de testosterona a estradiol (E_2) en el sistema nervioso y de su interacción con el receptor nuclear a estrógenos (Schlinger y Callard, 1990). Además, los andrógenos regulan los niveles del receptor E_2 (up regulation) en el área preóptica del hipotálamo y la conversión de T a E_2 "up" regula el complejo aromatasa (Schlinger y Callard, 1989c).

Clifton y Andrew (1987) reportaron que la administración de testosterona o de 5α -dihidrotestosterona a pollos domésticos hembras y machos retarda la extinción de una aversión condicionada a sabores en igual proporción en ambos sexos. Sin embargo, la administración de estradiol es inefectiva. Estos datos sugieren que este efecto es principalmente androgénico y es independiente de los efectos de estas hormonas durante el desarrollo ya que se presenta igual en ambos sexos.

En ratas jóvenes sometidas a un condicionamiento de prevención pasiva de un ensayo la administración de 20.0 ó 30.0 mg de enantato de testosterona 24 horas antes del entrenamiento, aumenta la retención medida a los 10 minutos (memoria de corto plazo). Cuando se mide la retención 24 horas después del entrenamiento (memoria de largo plazo) el efecto no se presenta con 20 mg sino sólo con la dosis mayor (30.0 mg). Lo mismo ocurre al administrar valerianato de estradiol: hay un aumento de la memoria de corto plazo con dosis de 0.4 mg y el efecto se presenta sólo con 1.2 mg para la

memoria de largo plazo. También, la administración de decanoato de norandrostenediona, un andrógeno anabólico con mayor efecto anabólico que hormonal, provoca un aumento de la memoria de corto y de largo plazo, pero en este caso el efecto se presenta sólo con 4.0 mg y no con dosis menores o mayores. (Vazquez-Pereyra, Rivas-Arancibia, Loaeza del Castillo y Schneider-Rivas, 1995).

La administración de estradiol o testosterona o de ambos a mujeres con menopausia quirúrgica mejora las funciones cognitivas; por otra parte la administración de estradiol a ratas ovariectomizadas aumenta la actividad de la acetilcolintransferasa, la enzima que sintetiza acetilcolina, en varias regiones del cerebro y que este efecto es dosis dependiente. Estos resultados sugieren que la acción del estradiol sobre la memoria podría explicarse por su acción sobre el metabolismo de la acetilcolina (Sherwin, 1988).

En la última década se ha acumulado evidencia que indica que los esteroides también se sintetizan en SNC; estos se denominan "neuroesteroides" y constituyen un grupo de neuromoduladores multimodales. La denominación de neuroesteroides no se refiere sólo a los esteroides sintetizados de novo en SNC sin también a los metabolitos de la progesterona, desoxicorticosterona o testosterona formados en el cerebro a partir de hormonas sintetizadas en la periferia (Majewska, 1992 ; Izquierdo y Medina, 1991)

Se ha descrito la presencia de pregnenolona (P), dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de pregnenolona (PS), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y sus ésteres ácido grasos en concentraciones más altas en el cerebro que en plasma lo que sugiere un papel en SNC (Baulieu, Robel, Vatier, Haug, Le Goascogne y Bourreau, 1987). Lacroix, Fiet, Benais, Gueux, Bonete, Villete, Gourmel y Dreux, (1987) demostraron la existencia post mortem de neuroesteroides en cerebros de hombres y mujeres mayores de 60 años, en concentraciones mucho mayores que las del plasma, lo que sugiere una síntesis local.

Se ha demostrado que diversos neuroesteroides regulan la actividad del complejo receptor $GABA_A$ / ionoforo de cloro de manera bimodal (Majewska y cols, 1985). Algunos de los esteroides actúan como agonistas y otros como antagonistas del receptor $GABA_A$.

Como los neuroesteroides regulan la función de los receptores GABA_A, es probable que afecten las funciones cognitivas. PS, DHEAS y DHEA son antagonistas GABA por lo que es probable que potencien la memoria de largo plazo, mientras que los esteroides agonistas de GABA deberían deteriorar los procesos de memoria. Hay evidencia empírica que apoya estas predicciones, DHEAS y DHEA mejoran la memoria en ratones viejos (Flood y Roberts, 1988a) y previenen la amnesia inducida por fármacos en ratón (Flood, Smith y Roberts, 1988b).

Los receptores GABA_A se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC y su función es controlar la excitación. En este contexto la regulación bimodal de los receptores GABA_A por neuroesteroides puede ser el sustrato de numerosas alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Es muy probable que los neuroesteroides sean secretados por los oligodendrocitos dentro o cerca de la hendidura sináptica, donde alteran la excitabilidad neuronal modulando la función de los receptores GABA_A.

La facilitación de la LTP en el hipocampo producida por antagonistas de GABA sugiere un rol del GABA en el aprendizaje y la memoria. La LTP es una propiedad neurofisiológica mediada a través de neurotransmisores excitatorios y se cree que es fundamental para la memoria de largo plazo. Es probable que la entrada inhibitoria proporcionada por interneuronas GABAérgicas locales ponga un umbral para las modificaciones postsinápticas de las entradas excitatorias.

La administración de bloqueadores de GABA_A, como la bicuculina, aumentan la retención y la de agonistas GABA_A, como el muscimol, así como la de antagonistas GABA_B, como baclofen, la deteriora. Algunos datos sugieren que las sinapsis GABAérgicas en septum, amígdala y otras regiones del cerebro pueden participar en la adquisición, consolidación y almacenamiento de diversos tipos de aprendizaje (Izquierdo y Medina, 1991).

Por otra parte, diversos autores han descrito una interacción entre GABA y otros neurotransmisores, como DA y ACh, de los cuales se ha demostrado su participación en fenómenos mnémicos. Stoof, Den Breejen y Mulder (1979), en experimentos in vitro

demonstraron que el GABA aumenta la liberación de DA y de manera indirecta disminuyen la de ACh en rebanadas de estriado. Gritti, Mainville y Jones, 1993, demostraron que en el cerebro anterior de la rata existe una codistribución de neuronas GABAérgicas y colinérgicas cuya interacción funcional posiblemente se relaciona con el estado de alerta y la atención. Prado Alcalá y cols. en diversos trabajos han demostrado la participación del sistema colinérgico estriatal en tareas de prevención pasiva. La administración de colina y otros agonistas colinérgicos aumenta la retención y la de antagonistas muscarínicos la deteriora (Prado-Alcalá, Signoret-Edward, Figueroa, Giordano y Barrientos, 1981; Prado-Alcalá, 1985)

2.6. Hormona del crecimiento y hormona liberadora de la hormona del crecimiento

2.6.1. Hormona del crecimiento (Somatotropina)

La hormona del crecimiento, también llamada somatotropina, es un polipéptido secretado por la adenohipófisis del cual existen múltiples variantes moleculares; la forma molecular principal y la más abundante en plasma y en las células somatotrofas es la 22K con un peso molecular de 22 650 dalton. Numerosos factores contribuyen a la multiplicidad molecular de la hormona, entre los que se incluyen genes, vías transcripcionales y fenómenos post-traduccionales múltiples, así como interacciones proteína-proteína (agregación o polimerización), unión a, al menos, dos proteínas plasmáticas y generación de fragmentos (Baumann, 1991).

Al igual que otras hormonas hipofisarias GH se secreta episódicamente, con varios picos en las 24 horas del día. En ratas macho los picos de secreción se producen con intervalos de 3 a 4 horas (Tannenbaum, 1991). La regulación de la secreción de la hormona es esencialmente neuroendocrina, muy compleja y en ella participan numerosas

sustancias y estímulos. El principal mecanismo de regulación de la síntesis es suprahipofisiario y participan el sistema límbico, el hipotálamo y el sistema portahipofisiario.

El somatotrofo recibe señales del hipotálamo por medio de una hormona estimulante, la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), y de otra hormona inhibidora, la somatostatina (SS), de manera que el SNC controla la secreción de la hormona principalmente a través del delicado equilibrio que mantienen ambas hormonas. Es probable que SS y GHRH se liberen de forma pulsátil contribuyendo ambas a la producción de la secreción pulsátil de la hormona. Estudios *in vitro* demuestran una interacción co-operativa de los dos péptidos que puede explicar la génesis de la secreción episódica de GH (Tannenbaum, 1991).

Al hipotálamo llegan, por medio del sistema límbico, influencias tanto estimuladoras como inhibitoras para la liberación de GH. El principal estímulo metabólico de la secreción es la hipoglucemia, aunque también la arginina y otros aminoácidos, así como el ejercicio muscular la estimulan; y por el contrario la hiperglucemia inhibe la secreción.

La regulación nerviosa de la secreción de GH es muy compleja, ya que los neuropéptidos hipotalámicos específicos que regulan la secreción hipofisiaria de GH son regulados a su vez por numerosos neurotransmisores.

Müller, Locatelli, Ghigo, Cella, Lochhe, Pintor y Camanni, (1991) en una revisión del tema reportan que los agonistas α 2-adrenérgicos estimulan la liberación de GH. Es probable que los agonistas α 2-adrenérgicos actúen a través de la inhibición de la liberación hipotalámica de SS más que por la estimulación de GHRH (Devesa, Arce, Lois, Tresguerres y Lima, 1990).

Los agonistas α 1-adrenérgicos median la influencia inhibitoria de la secreción tónica o estimulada de GH en ratas y perros a través de la estimulación de SS, los agonistas β -adrenérgicos inhiben la liberación de GH a través de somatostatina y serotonina estimula la secreción de GH por estimulación de GHRH.

La DA estimula la liberación de GH a través de receptores D1 en diversas especies como peces, acociles y mamíferos (Wong, Chang y Peter, 1993; Lin, Lin y Peter, 1993, Blue-Pajot, Mounier, Durand y Kordon, 1990). Wong, Chang y Peter (1992), demostraron una similitud farmacológica del receptor D1 del acocil y el del mamífero, lo que indica que el receptor D1 se conserva durante la evolución de los vertebrados.

No se ha podido demostrar la presencia de receptores D1 en el somatotrofo, pero se piensa que puede localizarse en otras células hipofisarias y disparar la secreción de GH a través de un proceso paracrino. Sin embargo también los receptores D2 participan en la regulación de la liberación de GH. El mecanismo no es claro, pero se postulado que la DA actúa a través de la disminución del tono somatostatinérgico por acción central y periférica (Miell, Pralong, Corder y Gaillard, 1990).

Además de las catecolaminas, el sistema colinérgico hipotalámico juega un importante rol en la regulación por retroalimentación de la secreción de GH a través de la modulación del somatostatinérgico (Lamperti, Cocchi, Parati, Caraceni y Müller, 1992). Se ha demostrado que la activación de receptores muscarínicos induce liberación de GH en animales y humanos, probablemente por una acción hipotalámica a través de la inhibición de SS (Murialdo, Zerbi, Filippi, Tosca, Fonzi, Di Paolo, Costelli, Porro, Polleri y Savolidi, 1990); Giustina, Bossoni, Cimino, Pizzocolo, Romanelli y Wehrenberg (1990), en estudios realizados en humanos reportaron que la administración de piridostigmina aumenta la respuesta de GH a GHRH.

Por otra parte, Ács, Zsom, Mergl y Makara (1993), reportaron que el GABA estimula la secreción de GH en la hipófisis neonatal a través de la activación de canales de cloro que probablemente determinen la activación de canales de calcio. Es probable que en este efecto participen los receptores GABA_A.

Con respecto a la histamina existen datos contradictorios, hay reportes que muestran que histamina puede inhibir la secreción de GH por un mecanismo central y otros demuestran que la histamina estimula la liberación de la GH en respuesta a la GHRH. También se ha mencionado un posible papel en la generación del ritmo ultradiano en la

secreción de la GH a través de una interacción con GHRH y somatostatina. Buonomo y Baile (1990), proponen un rol dual para la histamina debido a la presencia de receptores H1 y H2.

Los opioides endógenos estimulan la secreción de la GH en parte por estimulación de la GHRH y neuropéptidos como el VIP, la motilina, la galanina, la sustancia P y la neurotensina estimulan la GH, al parecer estos neuropéptidos actúan en el SNC más que en la hipófisis (Buonomo y Baile, 1990). También algunas citoquinas (interleucinas 1- β y 6) modulan la secreción de la GH a nivel hipofisario e hipotalámico (Breder, Dinarello y Saper, 1988).

Finalmente la GH regula su propia secreción por un mecanismo de retroalimentación negativa cuyo mecanismo no ha sido aclarado; es posible que actúe directamente en el somatotrofo o en el hipotálamo (Buonomo y Baile, 1990). Lea y Harvey (1992), proponen que la GH administrada central o periféricamente inhibe la secreción basal de la GH endógena a través de una acción hipotalámica, ya que estimula la síntesis y liberación de SS e inhibe la síntesis y liberación de GHRH. Es probable que estas acciones sean mediadas por una disminución en el contenido y recambio de DA en la eminencia media o medio basal del hipotálamo. Aparentemente la neuroregulación de la GH es parcialmente diferente en niños y adultos, probablemente debido a una modulación distinta del tono somatostatinérgico (Bernasconi, Volta, Cozzini, Ziveri, Ghizzoni, Panza y Ghigo, 1992).

Desde que se dispone de la hormona de crecimiento recombinante humana (hrGH) se ha utilizado en diversos padecimientos con regímenes de administración muy variados. Al parecer la mejor vía de administración es la intramuscular. La frecuencia de administración varía de 2 a 7 veces por semana, pero se obtiene una velocidad de crecimiento mayor cuando se administra con mayor frecuencia debido a que se administra una dosis semanal total mayor.

Por otra parte, las dosis empleadas varían desde dosis muy bajas (1UI por semana) hasta muy altas (1.4 UI/Kg por semana). Al parecer una dosis de $0.46 + 0.07$ UI/ kg por

semana (igual a $14.9 + 2.0 \text{ UI} / \text{m}^2$ por semana) es razonablemente cercana a la dosis fisiológica (Tuvemo, 1989).

Se ha sugerido que la estructura funcional del sistema somatotropinérgico, característicamente representado a nivel periférico, también debe existir en el SNC (Alvarez y Cacabelos, 1993). Datos clínicos, neuroquímicos y conductuales apoyan esta hipótesis e indican que el SST participa en el desarrollo y mantenimiento de las funciones mentales (Alvarez y Cacabelos, 1990; Alvarez y Cacabelos, 1991; Álvarez, Franco y Cacabelos, 1991; Cacabelos y cols, 1990; Cacabelos, Niigawa, Rodríguez-Arno, Gómez-Pan y Nishimura, 1988). Cacabelos (1989), propone que el SST debe participar en los procesos centrales que modulan la conducta, el aprendizaje y la memoria.

Se ha descrito que, por lo general, los trastornos neuropsiquiátricos infantiles suelen cursar con tallas por debajo de lo normal. Los trastornos centrales repercuten de forma desconocida en la función hipofisiaria, la que frena el proceso de crecimiento. Es posible que se asocien con una alteración del sistema somatotropinérgico (Fariñas, García Alonso y Cacabelos, 1990).

Diversos autores han demostrado que la respuesta de la GH a la administración de GHRH se encuentra alterada en enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (Lesh, Ihl, Frölich, Rupprecht, Müller, Schulte y Maurer, 1990) y en trastornos neuropsiquiátricos funcionales, como la esquizofrenia y la depresión (Otero y cols., 1990; Peabody, Warner, Markoff, Hoffman, Wilson y Csernansky, 1990; Fariñas y cols., 1990; Alvarez y Cacabelos, 1991; Cacabelos, Franco-Maside y Alvarez, 1992).

Hay pocos datos acerca del efecto de GH administrada periféricamente sobre el SNC. En estudios animales se ha encontrado que la administración prenatal de esta hormona provoca un aumento en el número y longitud de las dendritas, en el peso del cerebro, en el contenido de ADN, en la densidad celular cortical y en la proporción glía-neuronas; así como un aumento en la ejecución de tareas de discriminación (Sara y Lazarus, 1974); también se ha reportado una disminución de la actividad locomotora en ratas a las que

se les inyectó GH (Kelly, 1983). En niños con deficiencia de GH se ha observado que el tratamiento con GH induce un crecimiento significativo de la circunferencia craneana y una tendencia a elevar el cociente de inteligencia, junto con un mejor rendimiento en el colegio y en la interacción social, especialmente en los niños menores de 5 años.

McGauley, Cuneoi, Salomon y Sönksen, 1990 reportaron que después de 6 meses de tratamiento con r-hGH los pacientes con deficiencia de la hormona se perciben menos enfermos. Las áreas específicas de mejoría fueron un mayor nivel de energía y una elevación del humor.

2.6.2. Hormona liberadora de la hormona de crecimiento

La hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) es un neuropéptido de 44 aminoácidos perteneciente a la familia glucagon-secretina, que se sintetiza a partir de dos precursores, prepro-GHRH, de 107 ó 108 aminoácidos, cuyo gen se localiza en el cromosoma 21 (Devesa, Esquifino y Tresguerres, 1992).

Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que la mayor parte de los cuerpos celulares de las neuronas inmunoreactivas a la GHRH se encuentran en el núcleo arcuato y en el área perifornical medial del hipotálamo lateral, pero también hay escasas neuronas distribuidas en el hipotálamo basal, la porción medial y lateral de los núcleos ventromediales y en los núcleos dorsomedial y paraventricular (Merchenthaler, Vigh, Schally y Petruz, 1984).

Sawchenko, Swanson, Rivier y Vale, 1985 reportaron la existencia de dos vías principales de GHRH en el cerebro:

- 1) la vía hipofisiotrófica GHRHérgica que parte del núcleo arcuato, desde donde sale una densa trama de proyecciones axónicas hacia la capa externa de la eminencia media, donde descargan en el plexo vascular primario del sistema porta hipotálamo-hipofisario;

- 2) una vía que se origina en la porción caudal del núcleo ventromedial del hipotálamo y proyecta a las regiones periventriculares del hipotálamo y, en menor medida a los núcleos dorsomedial, paraventricular, supraquiasmático y premamilar, así como a las áreas preópticas medial y lateral del hipotálamo y al sistema límbico, incluyendo los núcleos septales laterales, el núcleo rojo de la estría terminal y el núcleo medial de la amígdala.

Todos estos datos morfológicos indican que la distribución de la GHRH está restringida principalmente al hipotálamo, donde el núcleo arcuato parece jugar un papel central en la regulación de la secreción de la GH a través de la vía GHRHérgica hipotálamo-infundibular.

La GHRH estimula la liberación de la GH de manera dosis dependiente. Al igual que otras hormonas peptídicas la GHRH se une a un receptor de membrana en el somatotrofo; el complejo receptor-GHRH estimula al AMPc y activa las proteincinasas I y II, las cuales inducen la fosforilación de sustratos proteicos que actúan como mediadores intracelulares. Además, provoca una rápida movilización de calcio mediada por su unión a la calmodulina, paralela a la liberación de la GH.

Desde que en 1982 se consiguió aislar, caracterizar y sintetizar la hormona liberadora de la hormona de crecimiento, se han investigado sus efectos endocrinos; sin embargo, existen pocos estudios sobre sus efectos centrales que puedan aclarar el papel que juega en la modulación de la conducta, el aprendizaje y la memoria. Alvarez, Franco y Cacabelos (1990), reportaron que la administración i. v. aguda de la GHRH induce una respuesta de la GH específica y dependiente de la dosis, que no parece estar influida por el sexo ni la fase del ciclo menstrual, pero sí por la edad ya que en ancianos la respuesta es menor.

Varios estudios han demostrado que la GHRH ejerce algunos efectos sobre el SNC además de sus efectos endocrinos como inductor de la síntesis y liberación de GH y que se encuentra una alteración de la respuesta de GH a GHRH en enfermedades

neuropsiquiátricas como esquizofrenia, enfermedad maníaco-depresiva, retardo mental, alcoholismo crónico, demencia senil de diversos tipos, entre otras (Alvarez y Cacabelos, 1990; Cacabelos y cols., 1992).

Como alternativa terapéutica, la GHRH mejora el apetito, la interacción social, las funciones psicomotoras y la ejecución mental en pacientes con anorexia nervosa y demencia senil y en pacientes con retardo mental y epilepsia induce un aumento significativo en las funciones cognitivas y bloquea las descargas epilépticas (Cacabelos y cols., 1992).

No obstante, la administración exógena de GHRH provoca efectos secundarios como rubor facial de menos de 5 minutos de duración inmediatamente después de la inyección i. v., aumento transitorio de la frecuencia cardíaca y descenso de la presión arterial que no parece ser importante, somnolencia que tiende a presentarse coincidiendo con el pico máximo de GH o en la fase descendente de la curva. Este efecto guarda cierta similitud con el principal episodio de secreción espontánea de GH que se asocia con el primer estadio del sueño de ondas lentas (Alvarez, Franco y Cacabelos, 1990).

Guillemin, Brazeau, Böhlen, Esch, Ling, Wehrenberg, Bloch, Mougín Zeytin y Baird (1986) reportaron efectos sedantes después de la administración aguda i.v. o i.c.v. de dosis altas en ratas. Tannenbaum (1984), observó que induce efectos motores y conductuales. Ehlers Reed y Henriksen (1986) encontraron que la inyección i.c.v. tiende a mantener el patrón de sueño de ondas lentas y aumenta la estabilidad del EEG. Por otro lado, Nisticò y cols. (1987) demostraron que inyecciones unilaterales en caudado aumentan la actividad locomotora, provocan cambios posturales, conducta de giro contralateral y movimientos estereotipados.

Alvarez, Franco y Cacabelos (1990), describieron un cuadro reactivo que se presenta de 3 a 4 horas después de la inyección de GHRH. Dicho cuadro comienza con malestar general, escalofríos, sensación de mareo, astenia, inapetencia, cefalea de intensidad, tipo, localización y duración variable, somnolencia intensa con pesadez en la región orbitofrontal y enlentecimiento psicomotor. Ligera taquicardia y aumento de la T° corporal

entre 0.5 y 2°C. Adicionalmente, se presenta un incremento en la ingestión de líquidos y de la diuresis.

La remisión tiene lugar de 24 a 36 horas después del inicio. Este cuadro parece asociarse con una hiporrespuesta de GH a GHRH. Cacabelos y cols. (1988), encontraron la administración i.c.v. de GHRH induce un síndrome hiperquinético dosis y tiempo dependiente en un condicionamiento de campo abierto. En el paradigma de evitación activa aumenta la actividad locomotora y aumenta las capacidades de aprendizaje. Además, mejora la ejecución y la actividad motora sin alterar el aprendizaje en un modelo animal de enfermedad de Alzheimer en la cual se destruyó el núcleo *magnocellularis basalis* de Meynert.

Otros efectos centrales que se han reportado son la disminución de la tasa de disparo de neuronas vasopresinérgicas y de neuronas de la amígdala, el estriado y el globus pallidus (Alvarez y Cacabelos, 1990).

La administración exógena de GHRH mejora el rendimiento en sujetos jóvenes y sanos. Este efecto positivo es influido por el estado funcional de SST, el mecanismo de acción es desconocido. Actúa como neurotransmisor sobre *locus* cerebrales específicos para regular en parte la consolidación de la memoria en asociación con otros factores neuromoduladores relacionados al sistema neuroendocrino. En niños de baja estatura mejora el rendimiento mental, la conducta social y las actividades escolares.

En un estudio realizado en ratas por Alvarez y Cacabelos (1992), encontraron que la administración de la GHRH induce hiperactividad psicomotora e inhibe la habituación motora, mientras que la GH produce hipoquinesia y no modifica la conducta psicomotora después de la habituación. Estos resultados apoyan la hipótesis que los efectos conductuales de la GHRH no son mediados por la GH periférica y sugieren que el sistema somatotropinérgico tiene influencia sobre la conducta motora a través de mecanismos centrales.

2.7. Interacción entre esteroides sexuales y GH

La hormona de crecimiento interactúa con diversas hormonas, como la insulina, los glucocorticoides, la ACTH y otros corticoides, la melatonina, las hormonas tiroideas y los esteroides sexuales entre otros.

Desde los estudios de Simpson, Marx, Becks y Evans en 1944, se sabe que existe una interacción entre la GH y hormonas sexuales. Zachmann, 1992 reportó que la hipofisectomía reduce el efecto de testosterona y sus derivados en ratas. Se sabe que la testosterona sola no aumenta el crecimiento de ningún tejido, excepto el de los músculos accesorios sexuales, y que no se presenta el efecto de testosterona sobre el peso corporal. Aparentemente se requiere de GH para que se presente la acción de promoción del crecimiento y no así para los efectos puramente androgénicos de testosterona (Schmeitzel, 1990). Por otra parte, la síntesis y liberación de la GH recibe influencias de testosterona. La hipófisis de machos contienen mayor cantidad de GH que la de las hembras postpuberales, pero si se administra estradiol o se castra a los machos este contenido disminuye hasta los niveles de las hembras; este efecto parece ser mediado por una inhibición de la GHRH, Sin embargo, los niveles plasmáticos de la GH son mayores en ratas hembra maduras que en machos.

Es posible alterar los efectos metabólicos de la GH mediante la administración de estrógenos. Este efecto antagónico parece ser directo.

Tanto los estrógenos como la testosterona estimulan la liberación de la GH, pero la testosterona lo hace en menor grado. Durante la pubertad aumenta la concentración de IGF-I, de manera paralela al aumento de la GH y probablemente sólo refleja el aumento de esta hormona.

La testosterona aumenta el contenido hipofisario de GH pero no sus niveles plasmáticos. Durante la adolescencia normal en hombres la testosterona induce el crecimiento explosivo; este efecto se debe, al menos en parte, a un aumento en la producción de la GH mediado por un aumento en los picos de GH liberada y no por un

aumento de la frecuencia de los picos. En individuos que producen GH, la administración de testosterona aumenta la concentración de IGF-I.

Weissberger y Ho, 1993 reportaron que la testosterona juega un papel importante en la modificación del eje somatotrópico en machos, tanto durante la vida adulta como en la pubertad, y sus efectos dependen en parte de la aromatización de testosterona a estradiol (E_2). Además, en experimentos *in vitro* se ha reportado que la testosterona facilita los receptores a somatotropina (ref).

En las mujeres los niveles plasmáticos de GH son similares a los de los hombres sólo en el momento del despertar, pero después de 1 - 3 horas de actividad normal aumentan progresivamente, mientras que en el hombre no cambian a lo largo del día ni después de ejercicio muscular. No obstante si se inyecta estrógenos a los hombres, se produce un aumento después de ejercicio igual al de las mujeres. En las mujeres durante la fase lutea del ciclo menstrual se presenta un aumento mayor. Se ha demostrado que los estrógenos depletan la hipófisis de GH, pero parecen aumentar la sensibilidad de la glándula a los estímulos liberadores.

2.8. Vejez y hormonas

En Los últimos años el aumento en la tasa de nacimiento y la disminución en la tasa de mortalidad han determinado un incremento muy importante en el número de ancianos en el mundo. Se estima que la población mayor de 60 años está creciendo a una tasa de 2.4 % por año. Como la vida es más larga se presentan con mayor frecuencia enfermedades neurodegenerativas asociadas a la vejez, particularmente demencias (Torrey, Kinsella y Tauber, 1987).

Durante el envejecimiento se produce un cambio en la actividad psicofísica y en las funciones neuroquímicas del organismo que implica una nueva condición de la fisiología y el metabolismo; en el cerebro se producen notorios cambios morfológicos y fisiológicos.

La plasticidad neural va cambiando a lo largo de la vida (Landfield, 1982). Tradicionalmente se consideraba que durante la madurez y la vejez la plasticidad disminuía de manera significativa. Sin embargo, en la actualidad se sabe que en el cerebro de animales y humanos ancianos ocurre crecimiento dendrítico y otros cambios que pueden considerarse plásticos, aunque con mayor lentitud que en la juventud (Phelps, 1990).

Durante el envejecimiento se presenta un deterioro de tareas que requieren de plasticidad neural. Este deterioro se relaciona principalmente con el recuerdo de sucesos recientes y el olvido más rápido. Se ha demostrado una declinación en la capacidad de las células granulares del hipocampo de animales viejos para presentar LTP (Barnes, 1990). Coleman y cols. (1990), reportan un aumento en la extensión de las dendritas en algunas regiones del cerebro que han perdido neuronas durante el envejecimiento; estos cambios pueden sufrir regresión después de un tiempo. La razón de esta regresión no se conoce, pero puede relacionarse a una disminución en la capacidad compensatoria, regresión anterior a muerte celular o regresión consecuente a desaferentación.

Roberts (1990), se refiere al envejecimiento como "una concatenación progresiva de procesos enfermos que ocurren con el paso del tiempo. El envejecimiento del organismo humano parece seguir una vía final común: la degeneración de la maquinaria corporal imposibilita el uso de opciones ordinariamente disponibles para alcanzar respuestas adaptativas. Aún durante el periodo adulto temprano se producen cambios degenerativos, pero son compensados mediante la actividad de elementos redundantes y por ajustes de los sistemas de retroalimentación y moduladores. Sin embargo, con el tiempo los cambios patológicos llegan a ser suficientemente extensos como para que los sistemas de retroalimentación y moduladores sean inadecuados; la conducta social y las respuestas fisiológicas de los individuos seriamente afectados comienzan a ser maladaptativas y la sobrevivencia depende del uso de sistemas de soporte artificial sociales y médicos hasta que sobreviene la muerte".

Entre los sistemas moduladores que cambian durante el envejecimiento se encuentran los sistemas hormonales. Se ha descrito una disminución en los niveles plasmáticos de GH, así como su respuesta a GHRH. En un estudio realizado por Alvarez y Cacabelos (1991), se encontró que la secreción de GH disminuye progresivamente en relación a la edad. Esta disminución en los niveles de GH se asocia con una disminución de la amplitud de los pulsos secretorios y parece relacionarse con el estado estrogénico. De acuerdo con esto, las mujeres en edad reproductiva tienen mayores niveles basales de GH comparados con el hombre, pero esto no ocurre después de la menopausia. En humanos y animales viejos se encuentra una disminución en la sensibilidad del somatotrofo a GHRH, la cual podría explicarse por alteraciones celulares debidas a la edad (Müller, Cella, Degennaro Colonna, Parenti, Cocchi y Locatelli, 1993)

Rudman, Kutner, Rogers, Lubin, Fleming y Bain (1981) reportan que la declinación progresiva de los niveles de GH y somatomedina comienza en la cuarta década y progresa hasta la novena década; la velocidad de esta disminución aumenta con la obesidad y se debe principalmente a la reducción del pico nocturno de GH. Otero y cols., (1990) postulan que la disminución en los niveles de GHRH en áreas de la corteza frontal, hipotálamo e hipocampo que se presenta durante el envejecimiento puede considerarse un marcador asociado con la edad. Coiro, Volpi, Bertoni, Finzi, Marcato, Caiazza, Colla, Giacalone, Rossi y Chiodera (1992), encontraron que en ancianos se reduce la estimulación colinérgica. Como acetilcolina inhibe la liberación de somatostatina hipotalámica esta reducción del tono colinérgico podría aumentar el tono somatostatinérgico, lo que podría explicar la disminución tanto de los niveles de GH como de su secreción pulsátil.

Los mecanismos que explican este hecho podrían ser suprahipotalámicos, hipofisarios o periféricos. Por una parte la desaparición del pico nocturno podría relacionarse con la declinación del sueño de ondas lentas que ocurre durante estas mismas décadas y por otra las alteraciones en los niveles de aminas bioactivas de algunas regiones del cerebro podrían alterar la secreción hipotalámica de GH (Rudman,

Feller, Nagraj, Gergans, Lalitha, Goldberg, Schlenker, Cohn, Rudman y Mattson, 1990). Las células somatotróficas hipofisarias en ratas jóvenes y viejas muestran un deterioro en la responsividad a GHRH y la disminución en la secreción de GH in vitro se asocia con una disminución en la estimulación de la adenilato ciclasa por GHRH (Müller y cols., 1993).

En ratas viejas se encuentran alteraciones importantes en neuronas catecolaminérgicas y colinérgicas de estructuras hipotalámicas y extrahipotalámicas, probablemente debidas a defectos en neuronas neurosecretorias de GHRH y SS. Se ha descrito un deterioro en la síntesis de GHRH en el hipotálamo de ratas viejas y de la somatostatina; sin embargo, se encuentra un desequilibrio en la secreción GHRH y SS. Las catecolaminas inducen liberación de GH mediante la estimulación de GHRH e inhibición de SS. Acetilcolina estimula la liberación a través de receptores muscarínicos que inhiben neuronas SS. En ratas viejas la reducción de la respuesta de GH a GHRH se debe en parte a un defecto intrínseco en las células somatotróficas, y en parte a influencias suparhipofisarias bajo control colinérgico (Müller y cols., 1993).

Rudman y cols. (1990) proponen que la disminución de la secreción de GH es reponsable, en parte, de la disminución de la masa corporal, la expansión del tejido adiposo y el adelgazamiento de la piel que ocurre en la vejez.

Por otra parte, en organismos complejos, los procesos degenerativos se hacen más evidentes hacia el final del periodo reproductivo, por lo que parece razonable inferir que el sistema endocrino que se encarga de controlar la homeostasis y los sistemas integrativos del cuerpo tenga un papel importante en el deterioro relacionado con la edad. En humanos, la testosterona disminuye hasta en un 40% entre los 40 y los 70 años de edad y su ritmo circadiano se atenúa. Se ha sugerido que tiene el potencial de modular la actividad y la anatomía neuronal durante el envejecimiento y su administración puede modificar el conocimiento espacial en hombres viejos (Bachevalier y cols., 1989).

La vejez es un proceso que afecta a todo el organismo de manera general y se refleja en el sistema nervioso como un deterioro de las funciones mnémicas. Es probable que la explicación de este deterioro no se encuentre en una deficiencia en los sustratos para el almacenamiento de la memoria, sino en una regulación neuroendocrina inadecuada de los mecanismos subyacentes (Gold y Stone, 1988).

3. Planteamiento del problema

Se ha establecido una interrelación neuroendocrina en la modulación de los procesos relacionados con la adquisición, retención, almacenamiento y extinción de respuestas condicionadas.

La posibilidad de administrar hormonas exógenamente durante la ejecución de tareas conductuales nos ha permitido estudiar sus efectos sobre el aprendizaje y la memoria y ha llevado a plantear su participación como moduladores de los procesos mnémicos. Numerosos estudios han involucrado a los esteroides gonadales, los neuroesteroides, así como al sistema somatotrópico, en la modulación de procesos cognitivos.

Los mecanismos de regulación de la secreción de GH son muy complejos y en ella intervienen péptidos hipotalámicos (GHRH y SS), neurotransmisores (ACh, norepinefrina, serotonina e histamina estimulan la liberación de GH mientras que DA y GABA la inhiben), factores metabólicos (glucosa, proteínas, aminoácidos), además de un sistema de autoregulación. Además, GH participa en la modulación de neurotransmisores relacionados con los procesos mnémicos.

Existe abundante evidencia que indica que SST desarrolla un importante papel en la regulación de la memoria, conducta y aprendizaje. Esto podría explicar las alteraciones mnémicas encontradas en algunos trastornos neuropsiquiátricos y degenerativos caracterizados por muerte neural. En pacientes con trastornos psiquiátricos que cursan con alteraciones de la memoria numerosas se han descrito numerosas alteraciones neuroendocrinas, entre las que se incluyen patrones anormales de secreción de GH y una disminución de la respuesta de GH a GHRH.

La administración prenatal de GH a animales provoca un aumento en el número y longitud de las dendritas, en la densidad celular cortical, en la proporción glía-neuronas y en el peso del cerebro; asimismo mejora la ejecución de tareas de discriminación. Su administración a niños con deficiencia de GH aumenta el cociente de inteligencia, mejora el rendimiento escolar y la interacción social. En ancianos aumenta la cantidad de sueño REM y el alerta y produce una sensación de bienestar.

Otros estudios han demostrado que GHRH ejerce algunos efectos sobre el sistema nervioso central. Su administración a pacientes con trastornos neuropsiquiátricos aumenta las funciones cognitivas y bloquea las descargas epilépticas. En sujetos jóvenes y sanos mejora el rendimiento intelectual y se sabe que actúa como neurotransmisor en algunas regiones cerebrales relacionadas con el aprendizaje y la memoria.

Por otra parte, las hormonas gonadales tienen un importante papel en el desarrollo y maduración del sistema nervioso, así como en la diferenciación de áreas relacionadas con conductas reproductivas y no reproductivas. Los andrógenos influyen sobre las propiedades neuroquímicas de las neuronas en áreas que podrían participar en el aprendizaje y la memoria y afectan la maduración neuronal a través de su efecto sobre la conectividad de las células en la corteza.

Hay evidencia que indica que el dimorfismo sexual en el aprendizaje espacial que se encuentra en humanos y animales se relaciona con los niveles de testosterona. Además, ejerce efectos organizativos permanentes sobre el sistema nervioso central. La ausencia de estas influencias organizativas, como resultado de la deficiencia de andrógenos antes o durante la pubertad, puede causar una deficiencia permanente en la habilidad espacial que no se corrige con la posterior administración de andrógenos.

En experimentos realizados en nuestro laboratorio hemos encontrado que la testosterona facilita el proceso de extinción de una respuesta de prevención pasiva de manera dosis dependiente de la dosis cuando se administra durante todo el proceso de extinción a ratas jóvenes intactas.

Existen relaciones recíprocas entre la testosterona y los sistemas colinérgico y GABAérgico involucrados en los procesos mnémicos, así como con otras hormonas; un ejemplo de esto es la interacción sinérgica bidireccional entre testosterona y GH. Por una parte, la GH modula parte de los efectos metabólicos y andrógenicos de la testosterona y hay un dimorfismo sexual tanto en la concentración hipofisiaria de GH como en los niveles plasmáticos de la hormona; por otra, la testosterona juega un importante rol en la modulación del SST durante la pubertad y también en la madurez y este efecto se debe parcialmente a la aromatización de la testosterona a estradiol.

Además, se ha descrito una interacción a nivel de receptores un ejemplo de esto es la facilitación de los receptores a somatotropina inducida por la presencia de testosterona.

Durante el envejecimiento se produce un cambio en la actividad psicofísica y las funciones neuroquímicas del organismo que implica una nueva condición de la fisiología y el metabolismo; en el cerebro se producen notorios cambios morfológicos y fisiológicos. Entre estos cambios se puede mencionar una disminución de la concentración de GH y de su respuesta a GHRH, una disminución en los niveles de GHRH en áreas de la corteza frontal, hipotálamo e hipocampo, una disminución en los niveles de testosterona hasta del 40% entre los 40 y los 70 años de edad así como una atenuación de su ritmo circadiano. Se ha sugerido que la esta hormona tiene el potencial de modular la actividad y la anatomía neuronal durante el envejecimiento y su administración puede modificar el conocimiento espacial en hombres viejos.

Es posible suponer que estas hormonas participan en la modulación de los procesos mnémicos, por lo que decidimos estudiar el efectos de GH, GHRH, testosterona y de la interacción entre testosterona y GH sobre la memoria de largo plazo, la extinción y la recuperación de una respuesta de prevención pasiva.

Los efectos de las hormonas sobre la extinción de una respuesta se pueden dividir para su estudio, en dos grandes grupos:

1. El efecto de la hormona sobre la memoria de largo plazo y durante todo el proceso de extinción de la respuesta.
2. El efecto de la hormona sobre la recuperación de la respuesta una vez que se ha establecido la extinción.

Con base en lo anterior se plantearon las siguientes hipótesis y para responderlas se diseñaron 3 experimentos.

4. Objetivos

4.1. *Objetivo general*

El objetivo de este trabajo fue estudiar la modulación hormonal que ejercen la somatotropina, su factor liberador, la testosterona, así como la interacción entre testosterona y somatotropina, sobre una respuesta de extinción de un condicionamiento de prevención pasiva tanto en ratas jóvenes como en ratas viejas.

4.2. *Objetivos específicos*

- a) Estudiar el efecto de la administración de testosterona, GH y GHRH sobre la extinción de una respuesta de prevención pasiva.
- b) Establecer si la interacción entre testosterona y GH tiene efectos moduladores sobre la extinción de una respuesta de prevención pasiva.
- c) Determinar si el efecto de estas hormonas, así como de la interacción entre testosterona y GH, sobre la extinción de una respuesta de prevención pasiva depende de la edad de los sujetos.

5. Hipótesis

- 1) Si la testosterona, la somatotropina y su factor liberador modulan la memoria, entonces es posible que participen en la modulación del proceso de extinción de una respuesta de prevención pasiva.
- 2) Si la somatotropina y la testosterona interactúan al modular la memoria, entonces es posible que esta interacción también ejerza un efecto modulador sobre el proceso de extinción de una respuesta de prevención pasiva.
- 3) Si los niveles de testosterona, somatotropina y factor liberador de la somatotropina disminuyen en la vejez, entonces es posible que los efectos de estas hormonas sobre la extinción dependan de la edad de los sujetos.
- 4) Si la somatotropina y la testosterona participan en la modulación de los procesos de memoria, entonces es posible que ambas hormonas también participen en el proceso de recuperación de la información extinguida.

6. Método general

Animales

Se utilizaron ratas macho jóvenes y viejas de la cepa Wistar, alojadas individualmente en cajas de acrílico, con libre acceso al agua y comida. Las ratas jóvenes tenían aproximadamente 3 meses de edad y 200 g de peso al inicio del experimento y las ratas viejas pesaban alrededor de 450 g y tenían 24 meses de edad al inicio del experimento. Se realizaron tres experimentos. En el experimento 1 se utilizaron ratas jóvenes que se dividieron al azar en cinco grupos, uno control y cuatro experimentales. En el experimento 2 se utilizaron ratas jóvenes que se dividieron al azar en tres grupos, uno control y dos experimentales. En el experimento 3 se utilizaron ratas viejas, que se dividieron al azar en cinco grupos, uno control y cuatro experimentales, al igual que en el experimento 1. Todos los animales se sometieron a un entrenamiento de prevención pasiva y a un paradigma de extinción, así como a un registro de su actividad motora. En los experimentos 1 y 3 se midió la extinción de la respuesta y en el 2 la recuperación de la misma.

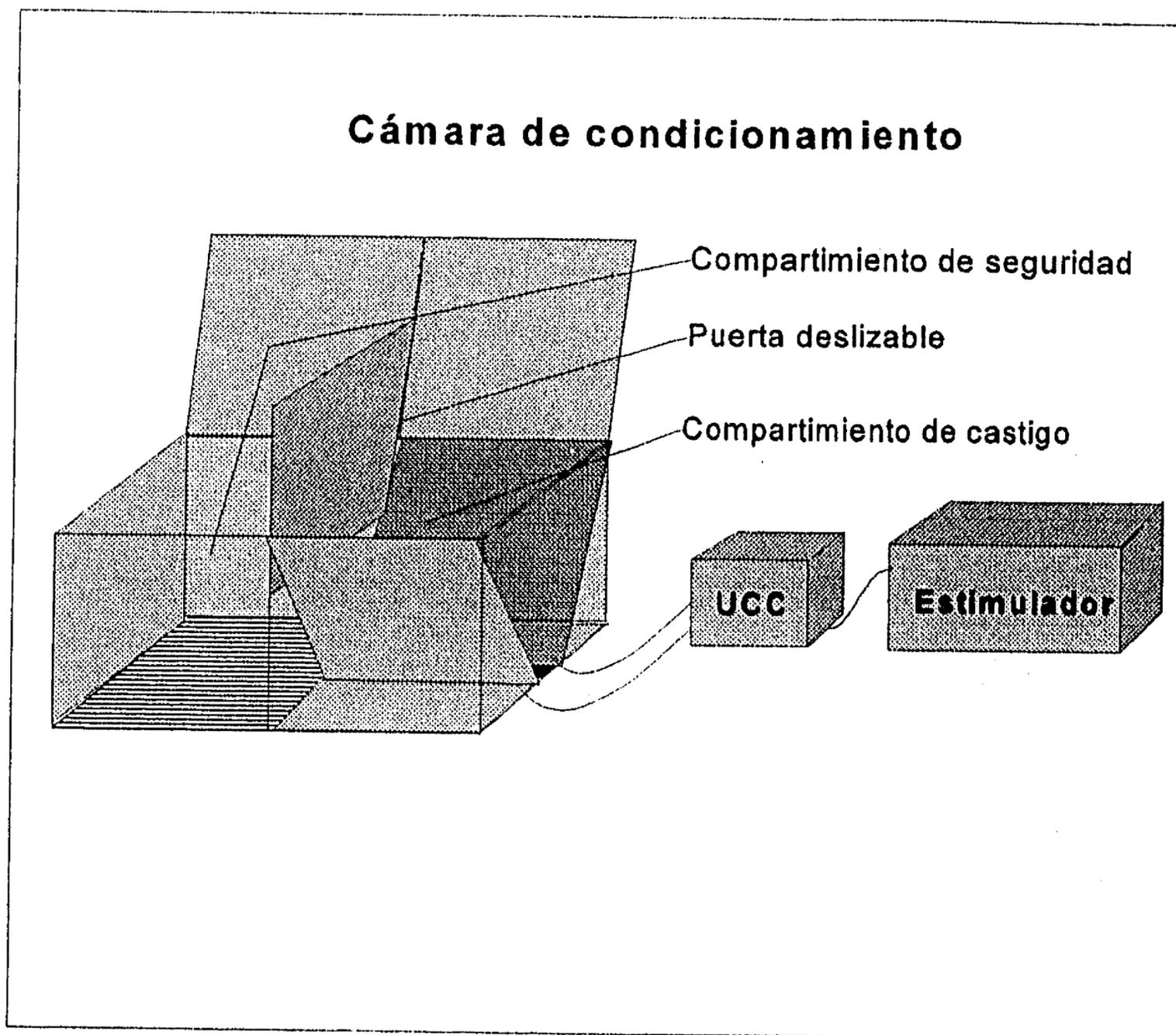
Fármacos

Se utilizaron las siguientes hormonas: Enantato de testosterona (20.0 mg, i. m.), GH (0.08 U. I., i.m.), GHRH (4.0 mcg, s.c.) y solución salina isotónica (0.08 ml, i. p.). Todas las hormonas se inyectaron en dosis farmacológicas y en un volumen de 0.08 ml.

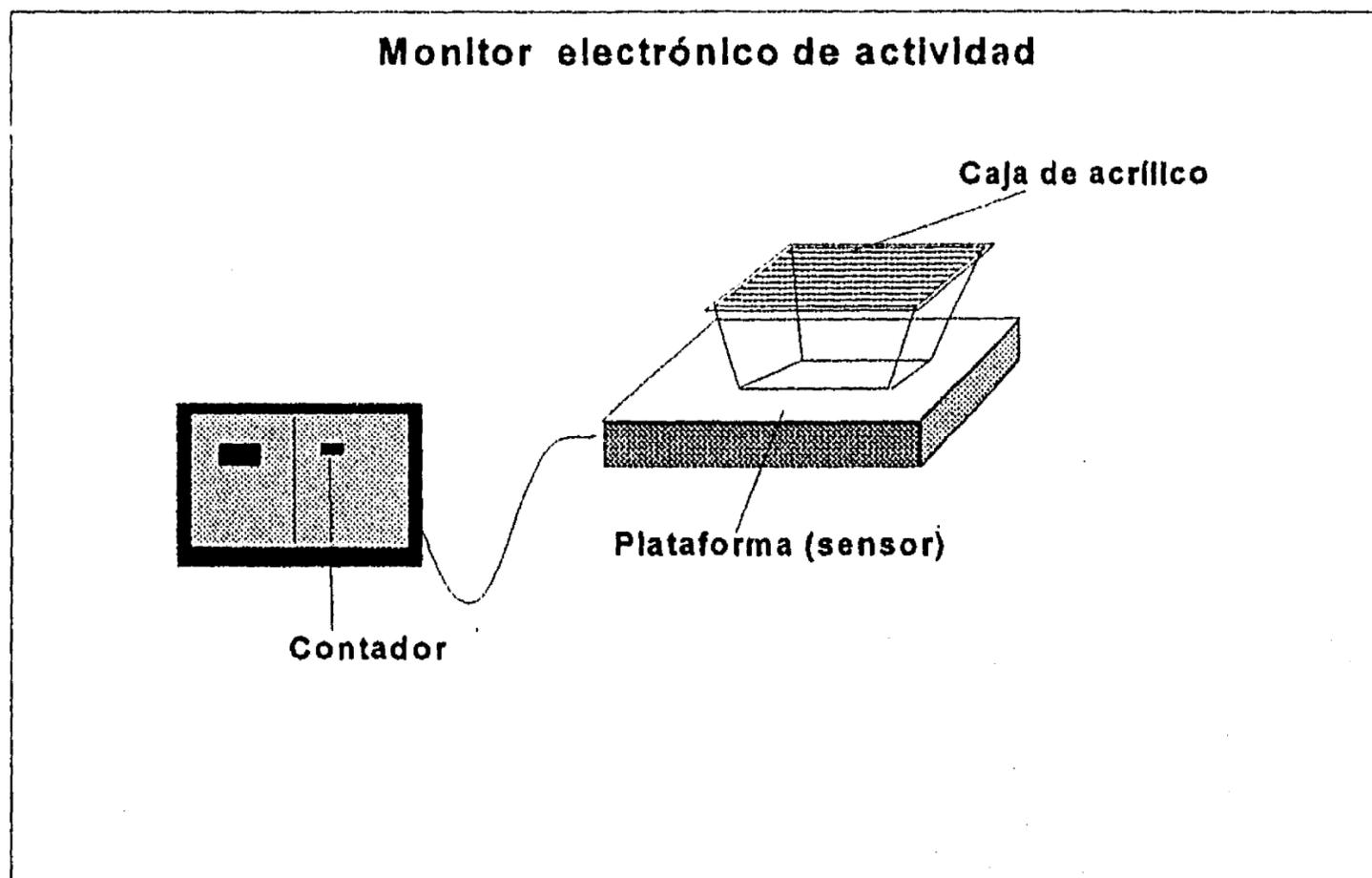
Aparatos

Condicionamiento. El entrenamiento se llevó a cabo en una cámara de condicionamiento, constituida por dos compartimientos de iguales dimensiones (de 30 cm de largo, 30 cm de ancho y 30 cm de alto cada uno), separados por una puerta deslizante tipo guillotina. El piso del primer compartimiento o compartimiento de seguridad (CS), estaba formado por una rejilla de tubos de aluminio de 0.5 cm de diámetro, separados por una distancia de 1.5 cm uno de otro; en el compartimiento opuesto o de castigo (CC),

tanto el piso como las paredes laterales eran de lámina de acero inoxidable; cada pared se continuaba con la mitad del piso y cada mitad estaba separada por una distancia de 1 cm una de la otra. El piso estaba conectado a una unidad de corriente constante, alimentada por un estimulador Grass modelo S48 que permitía administrar un tren de choques de 50 pulsos cuadrados por segundo, con una intensidad de 3 o de 5 mA, y una duración de 5 milisegundos para cada pulso, durante 5 segundos. El estimulador controlaba de manera automática la duración de los estímulos. La medición de las latencias se realizó manualmente, por medio de cronómetros.



Actividad motora. A todos los grupos se les midió la actividad motora utilizando un Monitor de actividad electrónica (EAM, Stoelting Co. Wood Dale, Ill), que mide la locomoción del animal con un sensor electrónico que permite que la rata permanezca libre en su caja de acrílico durante la medición.



Procedimiento general

Sesión de adquisición o de entrenamiento. Se sacaba al animal de su caja individual y se colocaba en el CS durante 10 segundos, al cabo de los cuales se levantaba la puerta deslizante y se medía el tiempo que tardaba en pasar al CC, si el sujeto tardaba más de 100 segundos se eliminaba del experimento; cuando el sujeto pasaba sus cuatro

patas (latencia de adquisición), se cerraba la puerta deslizante y se le aplicaba un choque eléctrico en las patas (3 mA para las ratas jóvenes y de 5 mA para las ratas viejas debido a la considerable diferencia en el peso y volumen de los animales), de 5 seg de duración, al cabo de los cuales se abría la puerta deslizante, se medía el tiempo que el sujeto tardaba en escapar al CS (latencia de escape), y se dejaba durante 30 seg en este compartimiento, regresándolo después a su caja de alojamiento.

Sesión de retención o de prueba. Veinticuatro horas después de la sesión de entrenamiento se realizaba la prueba de retención para medir memoria de largo plazo (MLP), para lo cual se colocaba al animal en el CS por 10 segundos; se abría la puerta deslizante y se medía la latencia de entrada al CC. La sesión de prueba terminaba cuando el animal entraba al compartimiento de castigo o permanecía en el de seguridad durante 600 segundos (*criterio de retención*). Durante esta sesión no se aplicó choque eléctrico. Este procedimiento se repitió una o dos veces por semana, según el paradigma de extinción aplicado, como una medida de extinción de la respuesta. Se consideró que la respuesta estaba extinguida cuando el promedio de latencias de retención del grupo control fue de 100 segundos o menos en 2 mediciones seguidas de la retención, ya que esta latencia es similar a la encontrada en animales no entrenados (*criterio de extinción*).

Actividad motora. Se midió la actividad motora de los animales de todos los grupos durante 10 minutos antes del entrenamiento y de cada sesión de retención, para lo cual se ponía a cada animal en su caja sobre la plataforma sensora del monitor de actividad electrónica, el cual medía en forma automática, a través de un contador, el número de movimientos del animal. Al terminar la prueba se regresaba a los animales a su caja de alojamiento.

Estadística

1. Para analizar la memoria de largo plazo y la actividad motora se utilizó la prueba de

Kruskal Wallis de análisis de varianza para muestras independientes para ver homogeneidad de la población. Se eligió esta prueba estadística con base en la propuesta de Siegel (1991) de que independientemente de la n empleada y del sesgo y la curtosis, los estudios conductuales requieren de un análisis de varianza no paramétrico. Después de revisar la potencia de las pruebas no paramétricas de varianza, la prueba de Kruskal Wallis, que requiere que los grupos analizados sean independientes entre sí, resultó ser la más adecuada, ya que nos permite estudiar si existen diferencias entre grupos después de aplicado el tratamiento.

Para analizar las diferencias entre el grupo control y los grupos experimentales en relación con la memoria de largo plazo y la actividad motora, se utilizó la prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes que es la alternativa más útil ante la prueba paramétrica de t para muestras independientes cuando la medición se refiere a estudios conductuales.

2. En el análisis de la extinción de la respuesta se utilizó una prueba de análisis de varianza de dos clasificaciones por rangos de Friedman, que nos permite realizar un estudio longitudinal para el caso de los grupos de extinción.

Para averiguar si existen diferencias entre los grupos control y los grupos experimentales se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestras correlacionadas no independientes, que es la alternativa más útil ante la prueba paramétrica de t para muestras relacionadas en estudios conductuales.

Con el propósito de hacer más clara la lectura de las gráficas se realizó un ajuste polinómico de sexto grado según la ecuación $y = b_0 + b_1x + b_2x^2 + b_3x^3 + b_4x^4 + b_5x^5 + b_6x^6$, que es la ecuación que mejor se ajusta a los datos. En cada curva se indica el valor de R^2 , como una medida de correlación entre los puntos y la curva de ajuste.

7. Experimento 1

7.1 Método

En el experimento 1 se trabajó con ratas jóvenes asignadas al azar a 5 grupos, uno control y cuatro experimentales (Ver tabla N° 1). Todos los sujetos se entrenaron en una tarea de prevención pasiva de un ensayo con un choque de 3 mA de intensidad. Veinticuatro horas antes del entrenamiento se inyectó a cada grupo experimental una de las sustancias probadas y se les midió la retención 24 horas después del entrenamiento para la memoria de largo plazo (MLP).

Después de la medición de la MLP se eligieron 10 animales con retención de 600 segundos (completando los grupos hasta obtener una n = 10 en cada grupo) y se sometieron a un paradigma de extinción en el cual se les inyectaba el fármaco respectivo 24 horas antes de la sesión de retención que se realizó 2 veces por semana hasta que la respuesta se extinguió. Se consideró que la respuesta estaba extinguida cuando el promedio de latencias de retención del grupo control fue de 100 segundos o menor en las últimas 2 mediciones de la retención, ya que esta latencia es similar a la encontrada en animales no entrenados.

Todos los sujetos se trabajaron en idénticas condiciones, efectuándose las mediciones e inyecciones a la misma hora hasta que la respuesta se extinguió; de esta manera los resultados fueron comparables en todos los grupos.

Tabla 1. Grupos experimentales en el Experimento 1

Grupo	Choque (mA)	Fármaco	Dosis y vía	Retención
1	3	Solución salina	0.08 ml, i.m.	24 h y 2 v/sem
2	3	GH	0.08 U. l., i.m.	24 h y 2 v/sem
3	3	Testosterona	20 mg, i.m.	24 h y 2 v/sem
4	3	GH + Testosterona	0.08U.l.+ 20 mg, i.m.	24 h y 2 v/sem
5	3	GHRH	4 mcg, s.c.	24 h y 2 v/sem

Las latencias de adquisición y escape, así como la actividad motora no mostraron diferencias significativas entre los grupos control y experimentales.

Memoria de largo plazo: El análisis de varianza con la prueba de Kruskal Wallis mostró diferencias significativas en todos los grupos con $H = 16.77$, $gl = 4$ y $p = 0.002$. De acuerdo con los resultados (Fig. 1), cuando medimos el efecto de los fármacos con la prueba de U de Mann-Whitney encontramos diferencias significativas entre el grupo control y los grupos que recibieron GH ($p < 0.05$), GHRH ($p < 0.05$), testosterona ($p < 0.05$) y testosterona más GH ($p < 0.05$).

Extinción: El análisis de varianza mediante la prueba de Friedman demostró diferencias significativas entre grupos con $\chi^2 = 78.24$, $gl = 4$ y $p < 0.0001$. De acuerdo con los resultados obtenidos, cuando medimos los efectos de GH y GHRH (Fig. 2), así como de testosterona y la interacción de GH y testosterona (Fig. 3) sobre la extinción de una respuesta aprendida, encontramos que con la prueba de Wilcoxon existen diferencias significativas entre el grupo control y los grupos que recibieron GH ($p < 0.03$) testosterona ($p < 0.002$), testosterona más GH ($p < 0.0001$), y con el grupo que recibió GHRH ($p < 0.01$).

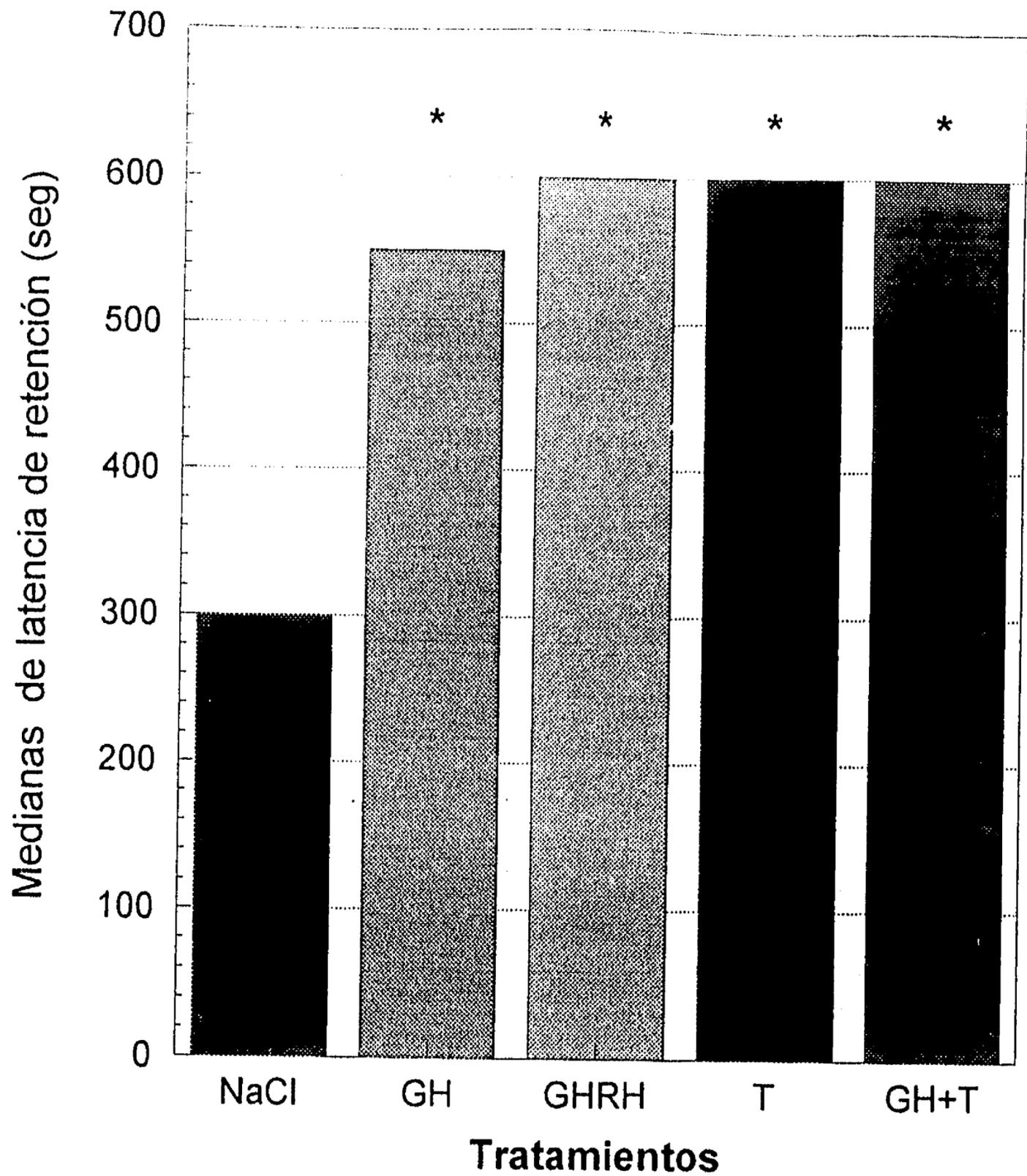


Fig. 1. Efecto de la administración de testosterona, GH, GHRH y testosterona más GH sobre la memoria de largo plazo en ratas jóvenes. En la ordenada se muestra la mediana de las latencias de retención, en segundos. Los asteriscos indican las barras estadísticamente significativas. La administración exógena de GH, GHRH, testosterona (T) y GH más testosterona (GH+T) facilita la memoria de largo plazo.

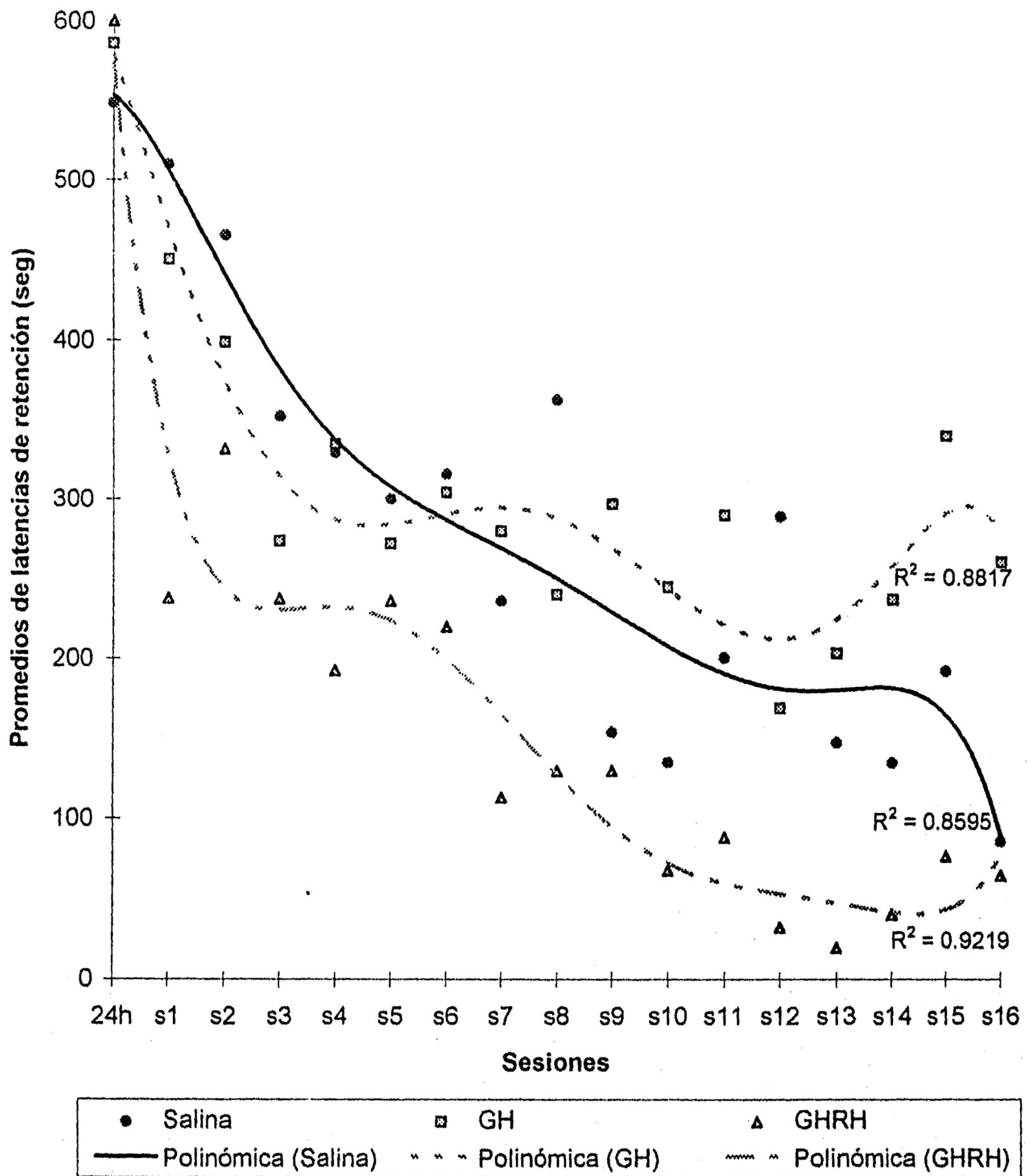


Fig. 2. Efecto de GH y GHRH sobre la extinción de una respuesta de prevención pasiva en ratas jóvenes. Las curvas representan un ajuste polinómico de sexto grado de los promedios de las latencias de retención, medida en segundos. R^2 indica la correlación de los puntos a la curva de ajuste. La administración de GH durante todo el proceso retarda la extinción de la respuesta, mientras que GHRH la facilita.

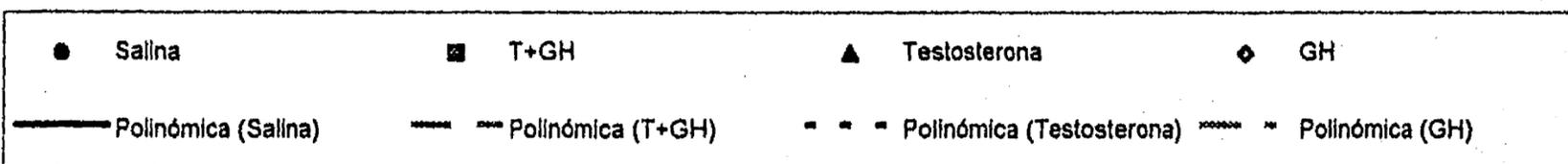
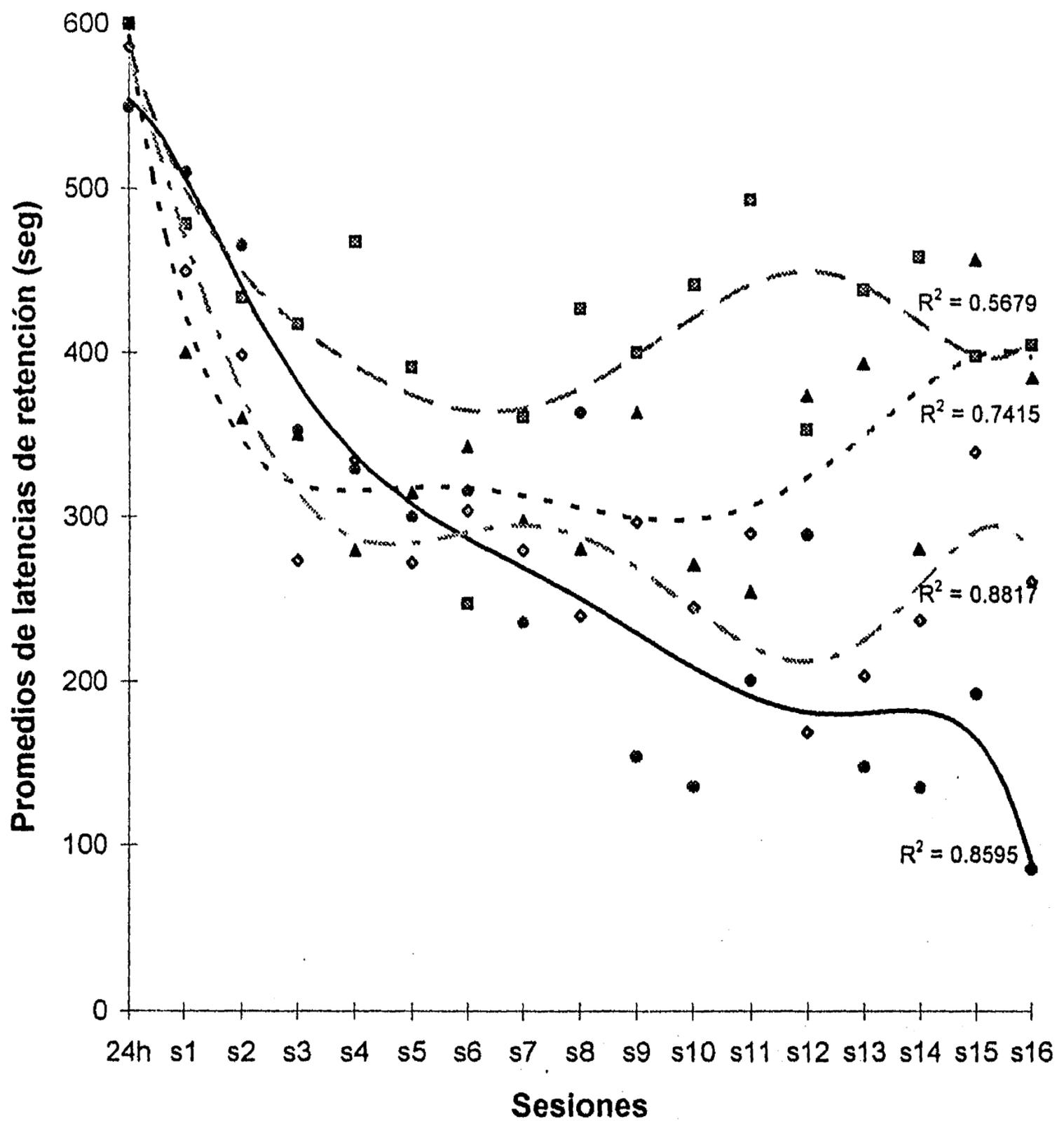


Fig. 3. Efecto de la testosterona y de la interacción entre testosterona y GH sobre la extinción de una respuesta de prevención pasiva en ratas jóvenes. Las curvas representan un ajuste polinómico de sexto grado de los promedios de las latencias de retención, medidas en segundos. R^2 indica la correlación de los puntos a la curva ajustada. La administración de testosterona, GH y testosterona más GH retarda la extinción de la respuesta.

7.3 *Discusión de resultados*

Las latencias de adquisición y de escape no presentaron diferencias significativas entre los grupos control y experimentales, por lo cual podemos asumir que la población utilizada fue homogénea. Tampoco se observaron diferencias significativas en la actividad motora de los grupos controles y experimentales lo que nos permite inferir que los cambios observados no se deben a alteraciones sensoriomotoras inducidas por los fármacos utilizados.

Este resultado difiere de los antecedentes encontrados en la literatura con respecto a la administración de GH (Kelly, 1983) y GHRH (Tannembaum, 1984; Nisticò, De Sarro, Bagetta, Müller, 1987). Esto se debe a que en este caso las hormonas se administraron 24 horas antes del entrenamiento, tiempo suficiente para que los efectos motores hayan desaparecido, pero no así su efecto sobre las funciones mnémicas.

Memoria de largo plazo. De acuerdo con los resultados obtenidos se puede inferir que bajo estas condiciones experimentales la administración exógena de GH, GHRH y testosterona, así como la interacción entre GH y testosterona facilitan significativamente la memoria de largo plazo en ratas jóvenes.

Efecto de la GH. Los resultados parecen confirmar la evidencia que indica que el SST participa en la modulación de funciones cerebrales superiores (Otero y cols., 1990; Alvarez y Cacabelos, 1990).

En general los efectos conductuales de GH sobre la memoria pueden explicarse a través de su relación con diversos sistemas de neurotransmisores ya descritos en los antecedentes. Se ha demostrado que el sistema somatotropinérgico regula la actividad de la acetilcolinesterasa, enzima que participa en el metabolismo de acetilcolina. (Otero y cols., 1990; Alvarez y Cacabelos, 1990; Fernández y cols., 1990).

Esta relación con el sistema colinérgico sería una de las explicaciones más plausibles para el efecto de modulación de los procesos mnémicos, ya que existe abundante evidencia que demuestra que este neurotransmisor tiene una participación crucial en los

mecanismos que subyacen al aprendizaje y la memoria (Warbuton, 1972; Prado-Alcalá, 1985, Prado-Alcalá y cols., 1981).

Efecto de GHRH. El efecto facilitador de GHRH sobre la memoria de largo plazo podría explicarse a través de un efecto directo sobre el sistema nervioso central o por un efecto indirecto a través de GH. La administración de GHRH a adultos jóvenes sanos tiene un efecto estabilizador del electroencefalograma y facilita los procesos cognitivos; sin embargo, no se conocen los mecanismos mediante los cuales se produce este efecto. (Rubia, Martín-Loeches, Exposito, Miguel y Cacabelos, 1990; Alvarez y Cacabelos, 1990).

Efecto de la testosterona. El efecto de la testosterona sobre la memoria puede explicarse en relación con cambios en las concentraciones de acetilcolina, ya que se ha descrito que regula la actividad de la acetilcolintransferasa y de la acetilcolinesterasa, enzimas que participan en el metabolismo de este neurotransmisor.

También es posible que los efectos de testosterona sobre la memoria puedan explicarse por su acción sobre los receptores GABA_A que al interactuar con otros sistemas de neurotransmisores (DA) llevan a un aumento en la concentración de ACh cerebral. Otra vía directa sería a través de la aromatización de testosterona a estradiol en el SNC; el cual se une a los receptores E2 cerebrales y actúa sobre la acetilcolinesterasa.

La vía final común de todos los sistemas mencionados es la modificación de los niveles cerebrales de ACh, neurotransmisor que juega un rol crucial en los procesos de memoria.

Finalmente, existen otros mecanismos indirectos por los cuales la testosterona puede modular la memoria, como su acción sobre el sistema dopaminérgico. Se sabe que DA regula el tono colinérgico en muchos circuitos cerebrales involucrados en la memoria tales como los circuitos de ganglios basales y la corteza (Collier, 1975; Lagnichel, Bluth y Oelssner, 1983).

Efecto de la Interacción entre testosterona y GH. Es posible explicar los resultados obtenidos en ratas jóvenes a través de un efecto sinérgico de ambas hormonas sobre los procesos mnémicos ya que cuando se administra por separado cada una de las hormonas se obtienen resultados similares. El sinergismo entre GH y hormonas sexuales se conoce

desde la década de 1940 cuando Simpson (1944), demostró que en ratas hipofisectomizadas disminuía el efecto de testosterona y sus derivados.

Weissberger y Ho (1993), demostraron que la testosterona modula el eje somatotrópico en la vida adulta y que este efecto es parcialmente dependiente de la aromatización a E2.

Tanto testosterona como GH participan en la modulación de neurotransmisores involucrados en los procesos mnémicos como acetilcolina (McEwen y cols., 1981), por lo que es probable que ambas hormonas estén estimulando sistemas colinérgicos, lo cual aumenta la retención de las respuestas de prevención pasiva.

Extinción. De acuerdo con los resultados obtenidos podemos inferir que la administración de GH, testosterona y testosterona más GH retarda la extinción de una respuesta de prevención pasiva y que GHRH la facilita en ratas jóvenes.

Los resultados obtenidos con testosterona y GH, así como con la interacción de ambas pueden ser explicados a través de su acción sobre la retención de la respuesta determinada por su relación con el sistema colinérgico. Es probable que la elevación crónica de los niveles cerebrales de acetilcolina sea el mecanismo por el cual se retarda el proceso de extinción de la respuesta.

No está clara la causa del efecto facilitatorio producido por la administración crónica de GHRH sobre el proceso de extinción de la respuesta en ratas jóvenes. Podemos inferir que este es un efecto directo de la GHRH sobre la modulación de la memoria, ya que si su efecto sobre la extinción se diera a través de GH retardaría la respuesta de extinción.

7.4 Conclusiones

De los resultados obtenidos podemos concluir que en ratas jóvenes bajo las condiciones experimentales mencionadas y con el paradigma empleado:

1. La administración de GH 24 horas antes del entrenamiento mejora la memoria de largo plazo; cuando se administra durante todo el proceso de extinción retarda la extinción de la respuesta.
2. La administración de GHRH 24 horas antes del entrenamiento mejora la memoria de largo plazo y facilita la extinción cuando se administra durante todo este proceso.
3. La administración de testosterona tiene un efecto facilitador de la memoria de largo plazo; mientras que cuando se administran dosis altas de testosterona durante todo el proceso de extinción se presenta un retardo en la extinción de una respuesta de prevención pasiva.
4. La interacción de testosterona y GH facilita la memoria de largo plazo y retarda la extinción de la respuesta cuando se administra durante todo el proceso.

8. Experimento 2

8.1. Método

Se utilizaron ratas jóvenes que se entrenaron en una tarea de prevención pasiva de un ensayo con un choque de 3 mA de intensidad y se les midió la retención a las 24 horas para la MLP.

Después de esto se dividieron al azar en tres grupos, uno control y dos experimentales, de 10 sujetos cada uno (Ver tabla 2) y se sometieron a un paradigma de extinción que consistió en medir la retención y la actividad motora una vez por semana hasta que se extinguió la respuesta, la que se consideró extinguida cuando se obtuvo una retención de 100 segundos o menor en dos sesiones consecutivas (criterio de extinción).

Los animales alcanzaron el criterio de extinción entre las sesiones 8 a la 10, después de las cuales se continuó la medición por siete sesiones más y 24 horas antes de la sesión de retención N° 18 se les administró por una sola vez y en un volumen de 0.08 ml una de las siguientes sustancias: solución salina isotónica (0.08 ml i.p.), enantato de testosterona (20.0 mg, i. m.), o GH (0.08 U. I., i. m.) respectivamente. Se midió la retención a la misma hora y de la misma forma en la que se había hecho en las sesiones anteriores; además se midió la actividad motora de los animales durante 10 minutos. Se continuó la medición de la retención por dos sesiones más y se dió por terminado el experimento.

Tabla 2. Grupos experimentales en el Experimento 2

Grupo	Choque (mA)	Fármaco	Dosis y vía*	Retención
1	3	Solución salina	0.08 ml, i.m.	24 h y 1 v/sem
2	3	GH	0.08 U. I., i.m.	24 h y 1 v/sem
3	3	Testosterona	20 mg, i.m.	24 h y 1 v/sem

* Los fármacos se inyectaron sólo una vez 24 horas antes de la sesión 17.

8.2 Resultados

Las latencias de adquisición y de escape, así como la actividad motora no presentaron diferencias significativas.

Cuando se analizaron los datos obtenidos (Fig. 4) en las sesiones 1 a la 17 con el análisis de varianza de Friedman no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos, con $\chi_r^2 = 2.74922$, $gl = 2$, $p = 0.25$.

Al aplicar la prueba de rangos de Wilcoxon para comparar la retención obtenida en la sesión de 24 horas después del entrenamiento con las sesiones posteriores no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos en las sesiones 1 a la 8. Desde la sesión 8 a la 17 se encuentran diferencias significativas ($p < 0.05$) entre estas y la de 24 horas.

La misma prueba aplicada a los datos obtenidos en las sesiones N° 18 y 19 mostró diferencias significativas entre el grupo control (que recibió solución salina) y el que recibió GH ($p < 0.05$). El grupo que recibió testosterona no presentó diferencias significativas en estas sesiones al compararlo con el de 24 horas ($p = 0.4$).

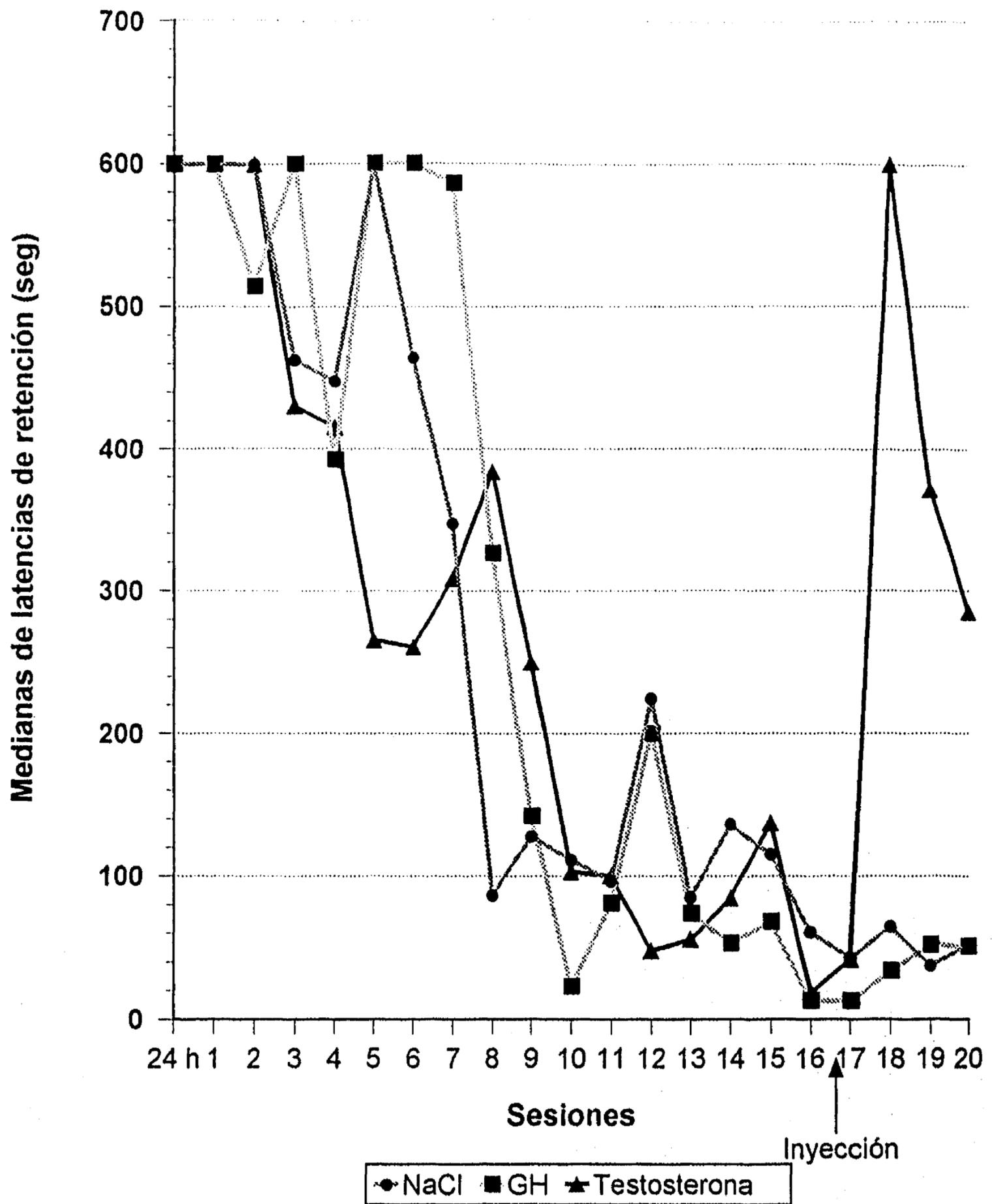


Fig. 4. Efecto de la administración de GH y testosterona sobre una respuesta extinguida. En la ordenada se muestran las medianas de las latencias de retención en segundos. La administración de 20 mg de testosterona después de la extinción de la respuesta (24 hrs antes de la sesión 17) produce la recuperación de la misma. La administración de GH es inefectiva.

8.3. *Discusión de resultados*

Como no se encontraron diferencias en las latencias de adquisición ni de escape, así como tampoco en la actividad motora de los animales, podemos suponer que la población utilizada fue homogénea y que los resultados obtenidos no se deben a alteraciones sensoriomotoras producidas por los fármacos.

Los resultados muestran que cuando no se administra ningún fármaco durante el proceso, la extinción de la respuesta es igual en todos los grupos y se presenta entre la semana 8 y la 10 en todos los grupos. Al administrar testosterona 24 horas antes de la sesión de medición de la retención se encuentra una retención muy similar a la de las 24 horas, por lo cual podemos inferir que la administración de testosterona recupera la respuesta extinguida.

Se ha postulado una interacción entre testosterona y neurotransmisores como ACh, DA y GABA. La testosterona puede aumentar la actividad colinérgica en cerebro a través de su papel en la regulación de la actividad de enzimas que participan en el metabolismo y la síntesis de ACh como es el caso de la acetilcolintransferasa y de la acetilcolinesterasa. Además, se ha demostrado que los neuroesteroides, entre los cuales se encuentran los esteroides sexuales como testosterona y sus metabolitos, están relacionados con los receptores a GABA_A, los cuales están involucrados en la modulación de los procesos de memoria (Majewska, 1992)

Es posible que todos los efectos de testosterona sobre los procesos mnémicos se expliquen por su relación con neurotransmisores como ACh, DA y GABA cuya participación en los procesos de adquisición, almacenamiento, extinción y recuperación de una respuesta de prevención pasiva está bien demostrada (Rivas, 1987).

8.4. Conclusiones

De los resultados obtenidos podemos concluir que en estas condiciones experimentales y bajo el paradigma utilizado:

1. La testosterona inyectada después de la extinción de un condicionamiento de prevención pasiva recupera la respuesta extinguida en ratas jóvenes.

9. Experimento 3

9.1. Método

Se llevó a cabo con ratas viejas asignadas al azar a cinco grupos, uno control y cuatro experimentales, las cuales se entrenaron en una tarea de prevención pasiva de un ensayo con un choque de 5 mA de intensidad debido al volumen y resistencia de estos animales. Veinticuatro horas antes del entrenamiento se inyectó a cada grupo experimental una de las sustancias mencionadas (Ver tabla 3), y se les midió la retención 24 horas después del entrenamiento para la memoria de largo plazo (MLP).

Después de la medición de la MLP, en la cual todos los animales presentaron una retención de 600 segundos ($n = 8$ en cada grupo), se sometieron a un paradigma de extinción en el cual se les inyectaba el fármaco respectivo 24 horas antes de la sesión de retención, la cual se realizó 2 veces por semana hasta que se extinguió la respuesta.

Se consideró que la respuesta estaba extinguida cuando el promedio de latencias de retención del grupo control fue de 100 segundos o menor en las últimas 2 mediciones de la retención.

Todos los sujetos se trabajaron en idénticas condiciones, efectuándose las mediciones e inyecciones a la misma hora hasta que la respuesta se extinguió; de esta manera los resultados fueron comparables en todos los grupos.

Tabla 3. Bloques y grupos experimentales en el Experimento 3

Grupo	Choque (mA)	Fármaco	Dosis y vía	Retención
1	5	Solución salina	0.08 ml, i.m.	24 h y 2 v/sem
2	5	GH	0.08 U. l., i.m.	24 h y 2 v/sem
3	5	Testosterona	20 mg, i.m.	24 h y 2 v/sem
4	5	GH + Testosterona	0.08U.l.+ 20 mg, i.m.	24 h y 2 v/sem
5	5	GHRH	4 mcg, s.c.	24 h y 2 v/sem

9.2 Resultados

No hubo diferencias significativas en las latencias de adquisición ni de escape, así como tampoco en la actividad motora entre el grupo control y los grupos experimentales.

Memoria de largo plazo: El análisis de varianza con la prueba de Kruskal Wallis no mostró diferencias significativas entre grupos.

Extinción: El análisis de varianza mediante la prueba de Friedman demostró diferencias significativas entre grupos con $\chi^2 = 54.22$, $gl = 4$ y $p < 0.0001$. De acuerdo con los resultados obtenidos, cuando medimos el efecto de GH y GHRH (Fig. 5), así como de testosterona y la interacción de ésta con GH (Fig. 6) sobre la extinción de una respuesta aprendida, encontramos diferencias significativas entre el grupo control y los grupos que recibieron GH ($p < 0.0001$), testosterona ($p < 0.00005$) y GHRH ($p < 0.0001$), pero no con el que recibió testosterona más somatotropina.

Para hacer más clara la lectura de las gráficas, se realizó un ajuste polinómico de sexto grado a las curvas de promedios de retención vs sesiones de extinción.

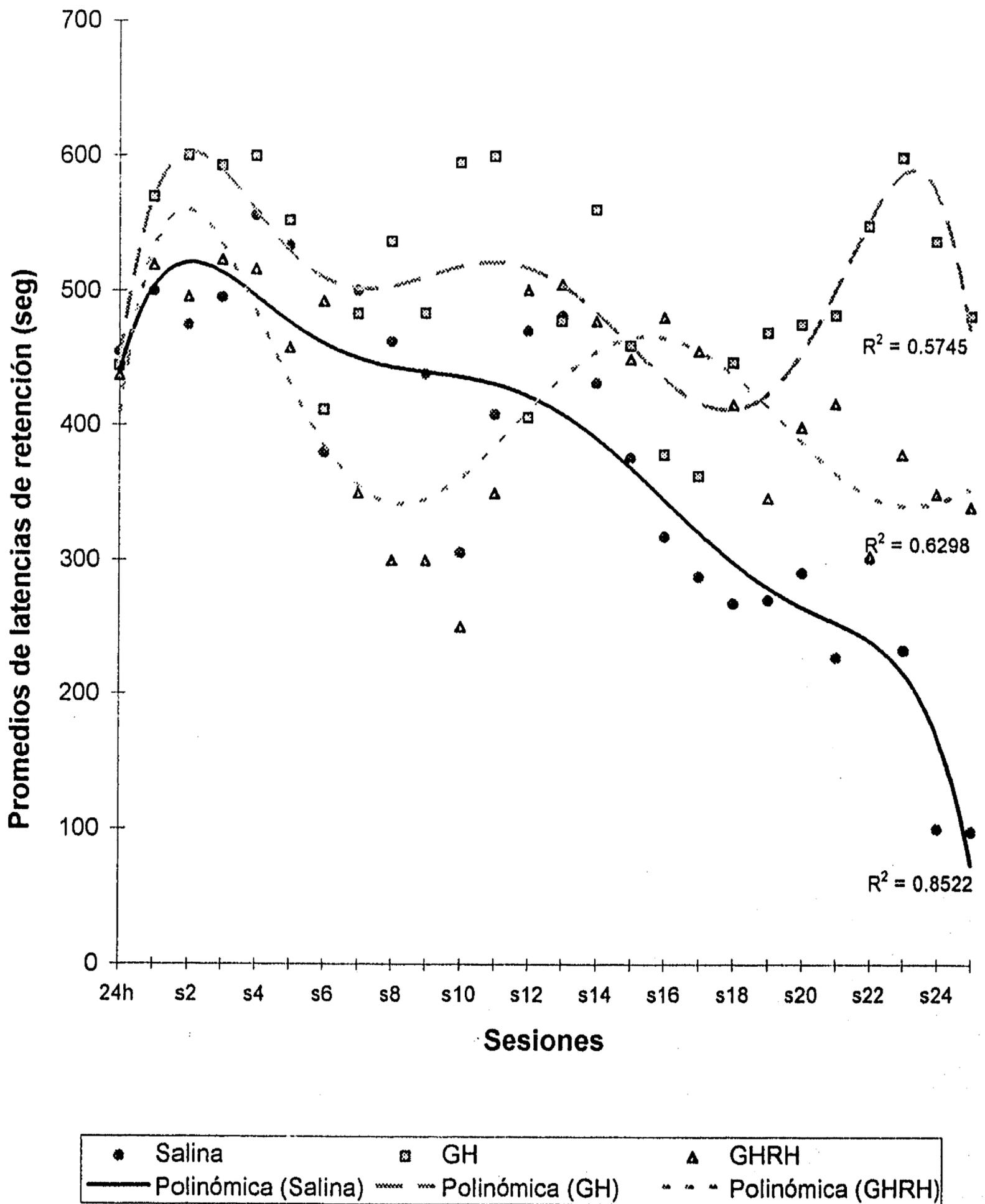


Fig. 5. Efecto de GH y GHRH sobre la extinción de una respuesta de prevención pasiva en ratas viejas. Las curvas representan un ajuste polinómico de sexto grado de los promedios de las latencias de retención, medidas en segundos. R^2 indica la correlación de los puntos a la curva de ajuste. La administración de ambas hormonas durante todo el proceso retarda la extinción de la respuesta.

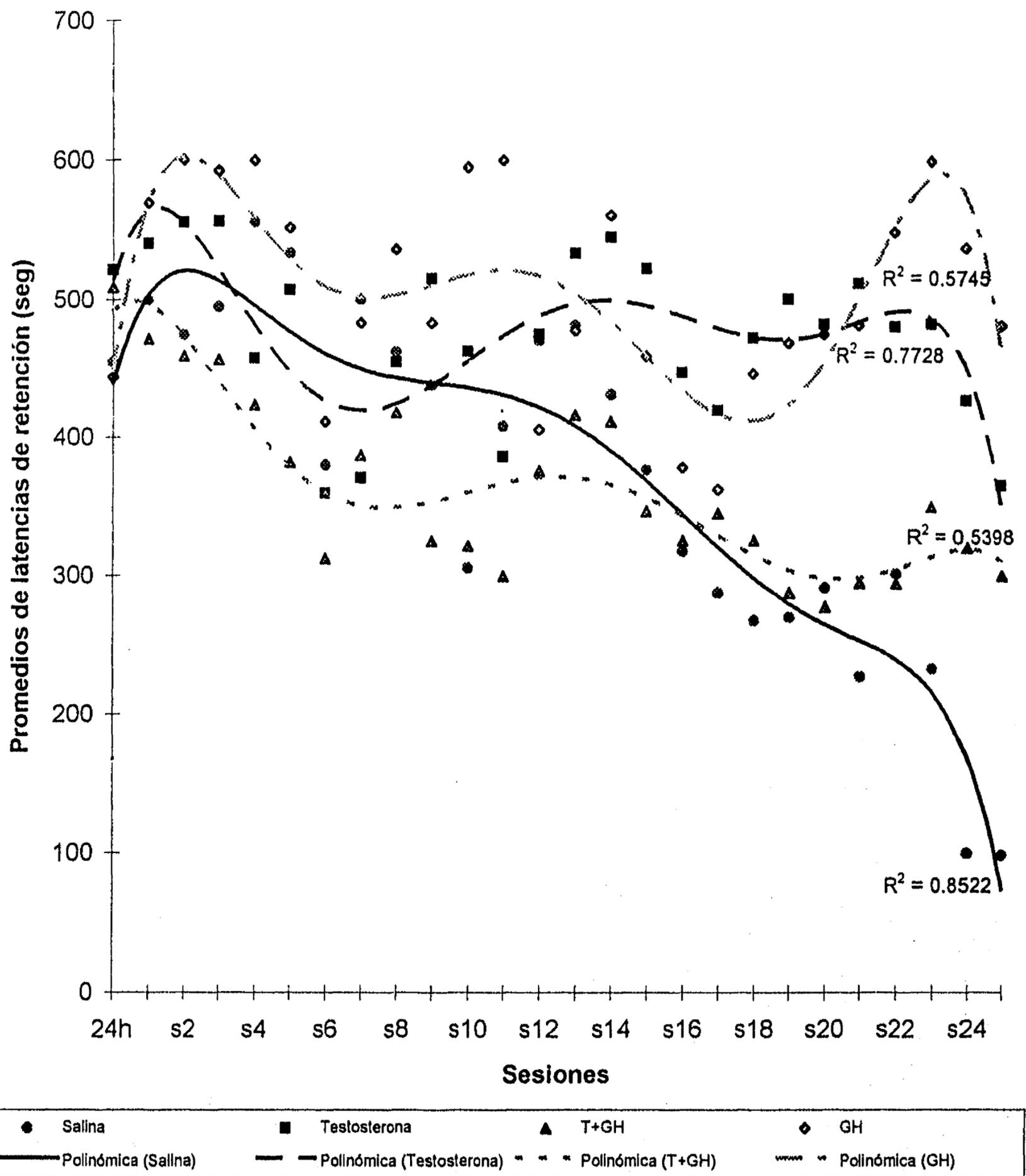


Fig. 6. Efecto de testosterona y de la interacción entre testosterona y GH sobre la extinción de una respuesta de prevención pasiva en rata viejas. Las curvas representan un ajuste polinómico de sexto grado de los promedios de las latencias de retención, medidas en segundos. R^2 indica la correlación de los puntos a la curva de ajuste. La administración de testosterona y de GH durante todo el proceso retarda la extinción de la respuesta, mientras que la interacción de ambas hormonas es inefectiva.

9.3 *Discusión de resultados*

Memoria de largo plazo. Ninguna de las hormonas utilizadas en este estudio presentó efectos sobre la memoria de largo plazo cuando se administró a animales viejos.

Una posible explicación para este resultado podría ser que empleamos un estímulo aversivo de excesiva intensidad, necesario para obtener una retención de 600 segundos apropiada para estudiar el proceso de extinción de la respuesta. Esta estimulación excesiva podría determinar un sobre-reforzamiento de los animales lo cual cambia su sensibilidad para el efecto de estas sustancias sobre la memoria; este efecto ha sido descrito en gatos entrenados en apretón de palanca por Prado-Alcalá y Cobos-Zapiain (1984) y en la extinción de una respuesta de prevención pasiva en ratas por Rivas (1991). Se ha postulado que en este fenómeno participan otros sistemas neuroquímicos diferentes al colinérgico (Durán-Arévalo, Cruz-Morales y Prado-Alcalá, 1990). También es posible que intervengan otras estructuras cerebrales, lo que hace que la respuesta en animales sobre-reforzados tenga un mayor sustrato anatómico.

Extinción. De acuerdo con los resultados obtenidos podemos inferir que la administración de GH y testosterona, así como de GHRH retarda la extinción de una respuesta de prevención pasiva en ratas viejas; sin embargo, la administración simultánea de testosterona y GH es inefectiva en animales de 24 meses de edad.

Efecto de GH. Estudios previos de diversos autores en ratas viejas de ambos sexos, reportan una disminución en la amplitud de los pulsos de GH, sin cambios en su frecuencia, lo que se ha considerado como un marcador de vejez (Rudman y cols., 1981).

Además, se han descrito alteraciones en la concentración de acetilcolina en estructuras subcorticales como hipocampo e hipotálamo, así como en el metabolismo y la concentración de DA en el hipotálamo tanto en roedores como en humanos viejos (Perry, 1985).

Este resultado también está de acuerdo con reportes que muestran que la administración de GH a pacientes ancianos produce una disminución del catabolismo, aumento de la masa muscular, mejoría de la tolerancia al ejercicio, aumento de la cantidad de sueño REM por la noche, sensación de mayor alerta y bienestar (Rudman y cols., 1981; Perry, 1985). No se sabe si estos efectos se deben a un efecto directo de GH o a un incremento en la concentración de IGF-I producido por la hormona (Hoffman, Lieberman y Ceda, 1992).

El posible mecanismo que explicaría los efectos de GH sobre la extinción sería nuevamente su relación con sistemas de neurotransmisores involucrados en el aprendizaje y la memoria, como es el caso de acetilcolina.

Efecto de GHRH. Con respecto a la extinción, la administración de GHRH presenta un efecto diferencial de acuerdo con la edad. En ratas jóvenes facilita el proceso, mientras que en ratas viejas retarda la extinción de la respuesta. Este resultado parece confirmar evidencias bioquímicas que indican que los niveles plasmáticos, así como los cerebrales, de GHRH disminuyen con la edad (Otero y cols., 1990; Alvarez y Cacabelos, 1990). Se considera que esta disminución de GHRH en la corteza frontal, el hipotálamo y el hipocampo (todas áreas relacionadas con los procesos mnémicos) puede servir como otro marcador de vejez (Cacábelos, 1990).

Por otra parte, este resultado está de acuerdo con reportes que muestran que la administración de GHRH a pacientes ancianos produce una mejoría en la actividad cerebral, en las funciones psicomotoras, el cuidado personal, la conducta, el humor, la interacción social, así como estabilidad del electroencefalograma (EEG) (Rubia y cols., 1990; Alvarez y Cacabelos, 1990).

Estos resultados indican una posible participación de GHRH en la neuroregulación de funciones cerebrales superiores y del control psicomotor, funciones que se encuentran deterioradas durante la vejez. (Rubia y cols., 1990).

Es posible inferir que los efectos conductuales de GHRH en ratas viejas pueden ser mediados, al menos en parte, por su efecto sobre GH, ya que tienen el mismo efecto sobre la extinción; sin embargo, en ratas jóvenes podría actuar de manera directa sobre las funciones cerebrales superiores como un neuromodulador con características propias, ya que en el caso de las ratas jóvenes GH retarda la respuesta y GHRH la facilita.

Efecto de la Testosterona. Con la dosis utilizada la testosterona retarda el proceso de extinción tanto en ratas jóvenes como en las viejas.

Nuevamente el mecanismo posible que nos permite explicar este resultado es su relación con sistemas de neurotransmisores como ACh, DA y GABA cuya participación en los procesos cognitivos está ampliamente demostrada.

Interacción entre Testosterona y GH. Nuestros resultados muestran que la administración simultánea de GH y testosterona retarda la extinción de una respuesta de prevención pasiva en ratas jóvenes, mientras que es inefectiva en ratas viejas.

La causa de este efecto inesperado no es clara. Es posible que una conjunción de factores como las alteraciones descritas en el cerebro viejo que incluyen modificaciones en el somatotrofo, la disminución de los niveles plasmáticos de ambas hormonas, las alteraciones en algunos sistemas de neurotransmisores entre otras, impida que se presente el efecto facilitador de la memoria observado cuando se administra cada hormona por separado.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

9.4 Conclusiones

De los resultados obtenidos podemos concluir que en las ratas viejas, bajo las condiciones experimentales mencionadas y con el paradigma empleado:

1. La administración de las hormonas estudiadas 24 horas antes del entrenamiento no presenta efectos sobre la memoria de largo plazo.
2. La administración de GH, GHRH y testosterona durante el proceso de extinción de una respuesta de prevención pasiva causan resistencia a la extinción.
3. La interacción entre GH y testosterona es inefectiva sobre la extinción de una respuesta de prevención pasiva.

10. Discusión general

Los resultados obtenidos en estos experimentos sugieren que la testosterona, la GH y su factor liberador, así como la interacción de GH y testosterona tienen un importante papel en la modulación de la memoria y el proceso de extinción. Sin embargo, aparentemente sólo testosterona participa en la recuperación de la respuesta.

A pesar de ser un estudio conductual, con base en estudios ampliamente aceptados en este campo, es posible explicar estos resultados mediante la interacción de hormonas y neurotransmisores.

Memoria de largo plazo: La administración de testosterona, GH, GHRH y testosterona más GH 24 horas antes del entrenamiento facilita la memoria de largo plazo en ratas jóvenes y es inefectiva en ratas viejas.

En general los efectos de estas hormonas sobre la memoria de largo plazo parecen confirmar las evidencias que indican que los esteroides sexuales como la testosterona, la GH y la GHRH participan en la modulación de las funciones cerebrales superiores como la memoria. Es posible que esta modulación se lleve a cabo a través de la interacción entre hormonas y neurotransmisores involucrados en los procesos mnémicos.

Se ha descrito que tanto GH (Otero y cols., 1990; Alvarez y Cacabelos, 1990; Fernández y cols, 1990) como testosterona (McEwen y cols., 1982) tienen un papel importante en la regulación de la actividad de enzimas (como la acetilcolintransferasa y la acetilcolinesterasa) que participan en la síntesis y metabolismo de la acetilcolina.

Además, es posible que los efectos de la testosterona sobre la memoria puedan explicarse también por una acción sobre los receptores GABA_A, ya que se ha descrito que la actividad del complejo receptor GABA_A / ionoforo de cloro es regulada por diversos neuroesteroides y que algunos esteroides actúan como agonistas y otros como antagonistas del receptor GABA_A (Majewska, 1992).

Como se menciona en la discusión de los resultados del experimento 3 es posible que la carencia de efecto de estas mismas hormonas en ratas viejas se deba a la

intensidad del estímulo aversivo de empleado, lo cual era necesario para obtener una retención de 600 segundos en todas las ratas que nos permitiera estudiar el proceso de extinción de la respuesta, lo que finalmente se puede interpretar como un sobre-reforzamiento de los animales que no es adecuado para estudiar el efecto de estas hormonas sobre la MLP. Se requeriría un estudio posterior con un estímulo aversivo de menor intensidad para aclarar el efecto de estas hormonas sobre la MLP.

Extinción. Los efectos de la administración exógena de testosterona y GH sobre la extinción de una respuesta de prevención pasiva son similares; ambas hormonas retardan la extinción cuando se administran 24 horas antes de cada medición de retención, durante todo el proceso, tanto en ratas jóvenes como en ratas viejas .

Este efecto es posible que pueda explicarse a través de la relación de estas hormonas con neurotransmisores como la acetilcolina y la dopamina.

Sin embargo los resultados obtenidos con GHRH son muy interesantes, ya que en ratas jóvenes encontramos un efecto diferente a los obtenidos con GH en ratas jóvenes: GH retarda la extinción, mientras que la GHRH la facilita.

Este efecto diferencial entre GH y GHRH está de acuerdo con los resultados obtenidos en ratas por Alvarez y Cacabelos (1992) y podría permitirnos inferir que el mecanismo de acción de la GHRH es diferente al utilizado por GH y que muy probablemente su acción sobre la extinción de la respuesta no se deba a la estimulación de la síntesis y liberación de GH, sino más bien a un efecto directo de GHRH sobre el sistema nervioso como los descritos en diversos trabajos de Cacabelos y colaboradores; además es posible que en este efecto participen las principales vías de GHRH descritas por Sawchenko y cols. en 1985 en las que están involucradas tanto el hipotálamo como el sistema límbico y la amígdala.

Por otra parte, los efectos de GHRH sobre la extinción son diferentes dependiendo de la edad de los sujetos: en ratas jóvenes facilita y en ratas viejas retarda la respuesta de extinción. Estos resultados están de acuerdo con evidencias que muestran que la administración de GHRH en ancianos con demencia senil mejora el funcionamiento psicomotor y la ejecución mental (Cacabelos y cols., 1992).

En el caso de la administración simultánea de GH y testosterona encontramos que, al igual que con la administración de la GHRH, presenta un efecto diferencial de acuerdo con la edad de los sujetos: retarda la extinción de la respuesta en ratas jóvenes y es inefectiva en ratas viejas.

Con respecto al retardo de la extinción obtenido en ratas jóvenes es posible explicar este resultado por una interacción sinérgica de ambas hormonas ya que cuando se administra por separado cada una de las hormonas se obtienen resultados similares. Esta interacción entre testosterona y GH es bidireccional, ya que se ha demostrado que algunos de los efectos metabólicos y androgénicos de testosterona no se presentan o disminuyen considerablemente en ausencia de GH (Simpson, 1944; Zachman, 1992) y que la testosterona modula el eje somatotrópico en la vida adulta (Weisberger y Ho, 1993).

La causa del efecto diferencial de acuerdo con la edad de GH más testosterona sobre la extinción de una respuesta de prevención pasiva no es clara y nos lleva a considerar los cambios en la plasticidad cerebral que se producen durante el proceso de envejecimiento. Es posible que la explicación resida en las alteraciones celulares del somatotrofo o de los receptores a GH que se han descrito en ancianos (Müller y cols, 1993), o bien a una declinación en la estimulación colinérgica que se relaciona con una disminución en los niveles de GH y de GHRH (Coiro y cols., 1992); aunque en este caso es probable que la administración de GH sola también fuera inefectiva, lo cual no ocurre.

Como se menciona en la página 77 es posible que la explicación de este efecto se deba a una conjunción de factores entre los que podemos citar la disminución de los niveles plasmáticos de testosterona y GH en la vejez, alteraciones del somatotrofo o de algunos sistemas de neurotransmisores, entre otras.

Recuperación de la respuesta: La recuperación de la respuesta a niveles muy similares a la MLP, obtenida con la administración de testosterona nos sugiere que esta hormona participa en el proceso de salida de la información almacenada y es probable que actúe como un modulador de los neurotransmisores involucrados.

Es posible que la testosterona aumente la actividad o los niveles cerebrales de acetilcolina a través de su papel regulador de la actividad de enzimas que participan en el metabolismo y la síntesis de este neurotransmisor. Además se ha relacionado con otros neurotransmisores como DA y GABA cuya participación en los procesos mnémicos está bien documentada.

La modulación hormonal de los procesos de extinción y recuperación de la respuesta sugiere que las hormonas participan en una variedad de procesos relacionados con la plasticidad cerebral que son fundamentales para la adaptación del organismo al medio y que permiten el reacomodo de la información almacenada en el cerebro. La disminución en los niveles hormonales durante el envejecimiento se ha propuesto como una de las posibles causas del deterioro de la plasticidad cerebral encontrada en la vejez, que se refleja conductualmente en el deterioro de los procesos de aprendizaje y memoria.

11. Conclusiones generales

De los resultados obtenidos en estos experimentos y bajo estos paradigmas se puede concluir que:

- 1) La GH, la GHRH, la testosterona y la testosterona más GH administradas 24 horas antes del entrenamiento facilitan la memoria de largo plazo en ratas jóvenes.
- 2) La GH y la testosterona aplicadas durante la extinción de una respuesta de prevención pasiva retardan este proceso.
- 3) La hormona liberadora de la hormona del crecimiento facilita la extinción de una respuesta de prevención pasiva cuando se administra durante todo el proceso.
- 4) La GH, la GHRH y la testosterona administradas durante todo el proceso de extinción retardan este proceso en ratas viejas, mientras que la interacción entre testosterona y GH es inefectiva.
- 5) El efecto de la GHRH sobre la respuesta de extinción es opuesto dependiendo de la edad de los sujetos: facilita la extinción en ratas jóvenes y la retarda en ratas viejas.
- 6) La interacción entre testosterona y GH sobre la modulación de los procesos mnémicos depende de la edad de los sujetos.
- 7) La testosterona es capaz de recuperar la información una vez que se ha extinguido la respuesta.

11. Bibliografía

- Ács, Z.; Zsom, L.; Mergl, Z. y Makara, G. B. *Significance of chloride channel activation in the gamma-aminobutyric acid induced growth hormone secretion in the neonatal rat pituitary.* Life Sci. 52:1733-1739, 1993.
- Ahlers, S. T.; Richardson, R.; West, C. y Riccio D. C. *ACTH produces long-lasting recovery following partial extinction of an active avoidance response.* Behav. Neural Biol. 51: 102-107, 1989.
- Alvarez, X. A. y Cacabelos, R. *Influence of growth hormone (GH) and GH-releasing factor on locomotor activity in rats.* Peptides 14:707-712, 1993.
- Alvarez, X. A. y Cacabelos, R. *Age and sex-related serum growth hormone (GH) levels in psychiatric patients and healthy control subjects. A correlation study between GH values and cognitive performance.* Exp. Clin. Endocrinol. (Life Sci. Adv.) 10:245-257, 1991.
- Alvarez, A. A.; Franco, A. y Cacabelos, R. *Efectos extraespecíficos de la administración aguda de GRF(1-29)NH₂ en sujetos jóvenes sanos.* Anuario Psiquiátrico 1:363-372, 1990.
- Alvarez X. A. y Cacabelos R. *Effects de GRF (1-29)NH₂ on short-term memory: neuroendocrine and neuropsychological assessment in healthy young subjects.* Meth Finf. Exp. Clin. Pharmacol. 12(6):493-499, 1990.
- Alvarez, X. A. y Cacabelos, R. *Psychoneuroendocrinology and the aging brain.* Ann. Psychiatry./ Anuario Psiquiátrico. 3:281-299, 1992.
- Ardila R. *Extinción.* En: Psicología del aprendizaje (21ª Ed.) Siglo XXI editores, S. A. de C. V. México, D. F., pp. 145-150, 1989.
- Bachevalier J.; Hagger C. Bercu B. B. *Gender differences in visual habit formation in 3-month-old rhesus monkeys.* Develop. Psychobiol. 22(6): 585-599, 1989.
- Baudry, M.; Alkon, D.L.; Andersen, P.; Bliss, T. P. V.; Byrne, J.H.; Carew, T. J.; Gerschenfeld, H. M.; Ito, M, Kennedy M. B.; Mulle, C.; Nicoll, R.; Schmidt, R.; Thompson, R. F. y Willmund, R. *Activity-dependent regulations of synaptic*

- transmission and its relationship to learning*. En: *The Neural and Molecular Bases of Learning*. (J.-P-Changeux y M, Konishi, Eds). Life Sci. Res. Report 38, John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 153-176, 1987.
- Baulieu, E.-E.; Robel, P.; Vatier, O.; Haug, A.; Le Goascogne, C. y Bourreau, E. *Neurosteroids: pregnenolone and dehydroepiandrosterone in the rat brain*. En: *Receptor-Receptor Interaction, A New Intramembrane Integrative Mechanism*. Fuxe K. y Agnati L. F. (eds), MacNillan: Basingstoke, pp 89-104, 1987.
- Baumann, G. *Metabolism of growth hormone (GH) and different molecular forms of GH in biological fluids*. Horm. Res. 36(suppl 1):5-10, 1991.
- Benett, E. L.; Diamond M. C.; Krech, D y Rosenzweig, M. R. *Chemical and anatomical plasticity of brain*. Science, 146:610-618, 1964.
- Bernasconi, S.; Volta, C.; Cozzini, A.; Ziveri, M.; Ghizzoni, L.; Panza, C. y Ghigo, E. *GH response to GHRH, insulin, clonidin and arginine after GHRH pretreatment in children*. Acta Endocrinol. 126:105-108, 1992.
- Bliss, T. V. P. y Collingridge, G. L. *A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus*. Nature 361:31-39, 1993.
- Blozovski, D. *Deficits in passive avoidance learning in young rats following mecamylamine injections in the hippocampo-enthorhinal area*. Exp. Brain. Res. 50(2-3): 442-448, 1983.
- Bluet-Pajot, M.T.; Mounier, F.; Durand, D. y Kordon, C. *Involvement of dopamine D1 receptors in the control of growth hormone secretion in the rat*. J. Endocrinol 127:191-196, 1990.
- Brailowsky S. y Piña A. L. *La plasticidad cerebral. La recuperación funcional después de las lesiones cerebrales*. Ciencia 42: 355-366, 1991.
- Breder, C. D.; Dinarello, C. A. y Saper, C. B. *Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus*. Science 240:321-323, 1988.
- Breen, R. A. y McGaugh, J. L. *Facilitation of maze learning with post-trial injections of picrotoxin*. J. Comp. Physiol. Psychol. 54:495-501, 1961.

- Bures J. y Buresova O. *Spatial memory in animals*. En: Machinery of the Mind. E. Roy John (Ed). Birkhäuser Boston, Inc. Boston, pp 291- 309, 1990.
- Buonomo, F. C. y Baile, C. A. *The neurophysiological regulation of growth hormone secretion*. Dom. Anim. Endocrinol. 7(4):435-450,1990.
- Cacabelos, R.; Niigawa, H.; Rodríguez-Arno, M. D.; Gómez-Pan, A. y Nishimura, T. *Influence of somatostatin and growth hormone-releasing factor on behavior. Clinical and therapeutic implications in neuropsychiatric disorders*. Horm. Res. 29:129-132, 1988.
- Cacabelos, R. *Growth hormone-releasing factor in mental disorders: A diagnostic marker and therapeutic alternative*. Meth. and Find. Exp. Clin. Pharmacol. 11(6): 421-436,1989.
- Cacabelos, R. *Growth hormone-releasing factor in mental disorders: A diagnostic marker and therapeutic alternative*. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 12(7):421-436, 1990.
- Cacabelos, R.; Niigawa, H.; Alvarez, X. A.; Muñoz M. D.; Nishimura, T. y Rubia F. J. *Antagonistic effects of growth hormone releasing factor (GRF) and somatostatin on locomotor activity: GRF-induced hyperkinetic syndrome*. Meth. Find. Exp. Clin. pharmacol. 12:425-434, 1990.
- Cacabelos, R.; Franco-Maside, A. y Alvarez, X. A. *Influence of somatotropinergic system on mental function and psychomotor activity: Environmental factors, development, cognition, and neuropsychiatric disorders*. En: Human Growth: Basic and Clinical Aspects. M. Hernández y J. Argente (Eds.) Elsevier Science Publishers B. V.; pp. 161-172, 1992.
- Clark A. S. and Goldman-Rakic P. S. *Gonadal hormones Influence the emergence of cortical function in nonhuman primates*. Behav. Neurosci. 103 (6):1287-1295, 1989.
- Clifton, P. G. y Andrew, R. J. *Gonadal steroids and the extinction of conditioned taste aversion in young domestic fowl*. Physiol. Behav. 39: 27-31, 1987.
- Coleman, P. D.; Rogers, K. E. y Flood, D. G. *Neuronal plasticity in normal aging and deficient plasticity in Alzheimer disease: a proposed intercellular signal cascade*. Prog. Brain Res. 86:75-88, 1990.

- Coiro, V.; Volpi, R.; Bertoni, P.; Finzi, G.; Marcato, A.; Caiazza, A.; Colla, R.; Giacalone, G.; Rossi, G. y Chiodera, P. *Effect of potentiation of cholinergic tone by pyridostigmine on the GH response to GHRH in elderly men.* Gerontology, 38: 217-222, 1992.
- Collier, B. *Biochemistry and physiology of cholinergic transmission.* Handbook of Physiology. cap. 13, 1975.
- Cottrell, G. A.; Vedhuis, H. D.; Rostene, W. H. y de Kloet, E. R. *Behavioral actions of vasoactive intestinal peptide (VIP).* Neuropeptides 4(4):331-341, 1984.
- Cristofi, G.; Nowicky, A. V.; Bolsover, S. R. y Bindman, A. L. J. *The postsynaptic induction of nonassociative long-term depression of excitatory synaptic transmission in rat hippocampal slices.* J. Neurophysiol. 69(1):219-229, 1993.
- Chambers, K. C. y Yuan, D. L. *Blockage of the effects of testosterone on extinction of a conditioned taste aversion by estradiol: Time of action.* Physiol. Behav. 48:277-281, 1990.
- Christian, E. P. y Deadwyler, S. A. *Behavioral functions and hippocampal cells types: evidence for two non overlapping populations in the rat.* J. Neurophysiol. 55(2): 331-348, 1986.
- Christiansen, K. y Knusmann, R. *Sex hormones and cognitive functioning in men.* Neuropsychobiology 18:27-36, 1987.
- Delbende, C.; Jegou, J.; Tranchand-Bunel, D.; Leroux, P. Tonon, M. C.; Mocaer, E.; Pelletir, G. y Vaudry, H. *Role of alpha-MSH and related peptides in the central nervous system.* Rev. Neurol. (Paris) 141(6-7): 429-439, 1985.
- Del Cerro, S. y Borrel, J. *Beta-endorphin impairs forced extinction of an inhibitory avoidance response in rats.* Life Sci. 41(5):579-584, 1987.
- Devesa, J.; Arce, V.; Lois, N.; Tresguerres, J.A.F. y Lima, L. *α_2 -Adrenergic agonism enhances the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 71(6): 1581-1588, 1990.

- Devesa, J.; Esquifino, A.; Tresguerres, J. A. F. *Hormonas adenohipofisarias*. En: Fisiología Humana. J. A. F. Tresguerres (Ed.). Interamericana-McGraw-Hill de España, pp: 9132-927, 1992.
- DeVito W. J. y Brush, F. R. *Effect of ACTH and vasopressin on extinction: evidence of opiate mediation*. Behav. Neurosci. 98(1):59-71, 1984.
- DeVoogd, T. J. y Nottebohm, F. *Gonadal hormones induce dendritic growth in the adult avian brain*. Science 214: 202- 204, 1981.
- DeVoogd, T. J.; Nixdorf, B. y Nottebohm, F. *Synaptogenesis and changes in synaptic morphology related to acquisition of a new behavior*. Brain Res. 329: 304-308, 1985.
- Drago, F.; Valerio, C.; Scalisi B.; D' Agata, V. y Scapagnini, U. *Dihydroergocristine and memory alterations of aged male rats*. Pharmacol. Biochem. Behav. 30(4):961-965, 1988.
- Durán-Arévalo, M.; Cruz-Morales, S. E. y Prado-Alcalá R. A. *Is acetylcholine involved in memory consolidation of over-reinforced learning?* Brain Res. Bull. 24:725-727, 1990.
- Eccles, J. C. *The physiology of synapses*. Academic Press. Nueva York, 1964.
- Ehlers, C. L.; Reed, T. K. y Henriksen, S.J. *Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats*. Neuroendocrinology 42:467-474, 1986.
- Ellis, M. E. *Manipulation of the amygdala noradrenergic system impairs extinction of passive avoidance*. Brain Res. 324(1): 129-133, 1984.
- Fariñas, F.; García Alonso, L y Cacabelos, R. *Respuesta de GH a GRF (1-29) Nh2 en retrasos de crecimiento con patología neuropsiquiátrica asociada*. Anuario Psiquiátrico 1:383-388, 1990.
- Fekete, M.; Lengyel, A.; Hegedus, B.; Penke, B.; Zarandy, M.; Toth, G.; Teledgy, G. *Further analysis of the effects of colecystokinin octapeptides on avoidance behaviour in rats*. Eur. J. Pharmacol. 98: 79-91, 1984.
- Fernández, M.; Fariñas, F.; Cornes, J. M.; Borrás, C. G.; Rodríguez, A. y Cacabelos, R. *Respuesta de GH a GRF en pacientes con trastorno depresivo mayor*. Anuario Psiquiátrico 1:347-353, 1990.

- Flood, J. F. y Roberts, E. *Dehydroepiandrosterone sulfate improves memory in aging mice*. Brain Res. 448, 178-181, 1988a.
- Flood, J. F.; Smith, G. E. y Roberts, E. *Dehydroepiandrosterone and its sulfate enhance memory retention in mice*. Brain Res. 447, 269-278, 1988b.
- Gibbs, M. E. y Ng, K.T. *Behavioural stages in memory formation*. Neurosci. Lett. 13: 279-283, 1979.
- Giustina, A.; Bossoni, S.; Cimino, A.; Pizzocolo, G.; Romanelli, G. y Wehrenberg W.B. *Impaired growth hormone (GH) response to pyridostigmine in type I diabetic patients with exaggerated GH-releasing hormone-stimulated GH secretion*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 71:1486-1490, 1990.
- Gold, P.E. y Mcgaugh, J. L. *A single-trace, two-process view of memory storage processes*. En: Short-term memory. Deutsch, J. A. (ed). Academic Press, Nueva York, pp: 355-378, 1975.
- Gold, P. E. y Delanoy, R. L. *ACTH modulation of memory storage processes*. En: Endogenous Peptides and Learning and Memory Processes. Martínez, J. L. Jr.; Jensen, R. A. y McGaugh J. L. (eds.) Academic Press, Nueva York, pp78-90, 1981c.
- Goldman-Rakic P.S. *Working memory and the mind*. Sci. Am. 267: 110-117, 1992.
- Gollin E. S. *Development and plasticity*. En: Developmental plasticity: Behavioral and biological aspects of variation in development. B. S. Gollin (Ed), Academic Press, Nueva York, 1981.
- Grossman, S. P. *A textbook of physiological psychology*. John Wiley & Sons, Nueva York, 1967.
- Guillemin, R.; Brazeau, P.; Böhlen, P.; Esch, F.; Ling, N.; Wehrenberg, W. B.; Bloch, B.; Mougin C.; Zeytin, F. y Baird, A. *Somatocrinin, the growth hormone-releasing factor*. Rec. Prog. Horm. Res. 40:233-299, 1984.
- Guthrie, D. M. *Neuroethology (an introduction)*. Blackwell Scientific. Oxford London Edinburgh Boston Melbourne, 1980.
- Hampson, E. y Moffat, S. D. *Is testosterone related to spatial cognition and hand preference in humans?*. Brain Cogn. 26:255-266, 1994.

- Hawkins, R. D.; Kandel, E. R. y Siegelbaum, S. A. *Learning to modulate transmitter release: Themes and variations in synaptic plasticity*. Annu. Rev. Neurosci. 16:625-65, 1993.
- Hebb, D. O. *The organization of behavior*. Nueva York, Wiley, 1949.
- Hier D. B. and Crowley W. F. *Spatial ability in androgen-deficient men*. N. Engl. J. Med. 306 (20): 1202-1205, 1982.
- Hilgard, E. R. y Marquis D.G.; *Conditioning and learning*. Appleton-Century-Crofts, Nueva York, 1940.
- Hoffman, A. R.; Lieberman, S. A. y Ceda, G. P. *Growth hormone therapy in the elderly: implications for the aging brain*. Psychoneuroendocrinology 17: 327-333, 1992.
- Izquierdo, I. and Pereira, M. E. Post-training memory facilitation blocks extinction but not retroactive interference. Behavioral and Neural Biology, 51: 108-113, 1989.
- Izquierdo, I. y Medina, J. H. *GABA_A receptor modulation of memory: the role of endogenous benzodiazepines*. TIPS, 12: 260-265, 1991
- Lacroix, C.; Fiet, J.; Benais, J.-P.; Gueux, B.; Bonete, R.; Villette, J.-M.; Gourmel, B. y Dreux, C. *Simultaneous radioimmunoassay of progesterone, androst-4-ene-dione, pregnenolone, dehydroepiandrosterone and 17-hydroxyprogesterone in specific regions of human brain*. J. Steroid Biochem. 28: 317-325, 1987.
- Janowsky J. S.; Oviatt S. K. and Eric S. Orwoll. *Testosterone influences spatial cognition in older men*. Behav. Neurosci. 108 (2): 325-332, 1994.
- Kandel, E. R. y Spencer, W. A. *Cellular neurophysiological approaches in the study of learning*. Physiol. Behav. 48:65-134, 1968.
- Kaplan, B. *A trio of trials*. En: Developmental psychology: Historical and Philosophical Perspectives. R. M. Lerner (ed.) Erlbaum, Hillsdalle, NJ, pp185-228, 1983.
- Kelly, P.H. *Inhibition of voluntary activity by growth-hormone*. Horm. Behav. 17: 163-168, 1983.
- Koob, G. F.; Lebrun, C. Martinez J. L. Jr, Dantzer R.; LeMoal M. y Bloom, F. E. *arginine, Vasopresin, stress ans memory*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 444:194-202, 1985.

- Kornorsky, J. *The physiological approach to the problem of recent memory*. En: Brain mechanisms and learning. Delafresnaye, J.F.; Fessard, A. y Blackwell, R. (eds.). Scientific, 1961.
- Lagnichel, R.; Bluth, R. y Oelssner, W. *Various dose-dependent influences of apomorphine on the acetylcholine turnover in striatum and mesolimbic areas of rat brain*. Biomed. Biochem. Acta 42(7-8): 937-946, 1983.
- Lamperti, E.; Cocchi, D.; Parati, E. A.; Caraceni, T. y Müller, E. E. *Growth hormone responses to cholinergically active drugs in patients with dementia of the Alzheimer type*. Alzheimer Dis. Ass. Disord. 6(1): 44-52, 1992.
- Landfield, P.W. *Measurement of brain aging: conceptual issues and neurobiological indices*. En: Endocrine and Neuroendocrine Mechanisms of Aging. R. Adelman y G. Roth (Eds.) CRC Press, Boca Raton, Fl, pp. 183-207, 1982.
- Lashley K. S. *In search of the engram*. Symp. Soc. Exp. Biol. 4:454-481, 1950.
- Lea, R. W. y Harvey, S. *Growth hormone (GH) suppression of catecholamine turnover in the chicken hypothalamus: implications for GH autoregulation*. J. Endocrinol. 136:245-251, 1992.
- Lesh, K. P.; Ihl, R.; Frölich, L.; Rupprecht, R.; Müller, U.; Schulte, H. M. y Maurer, K. *Endocrine responses to growth hormone releasing hormone and corticotropin releasing hormone in early-onset Alzheimer disease*. Psychiatry Res. 33:107-112, 1990.
- Lin, X-W.; Lin, H-R. y Peter, R.E. *Growth hormone and gonadotropin secretion in the common carp (Cyprinus carpio L.): In vitro interactions of gonadotropin-releasing hormone, somatostatine, and the dopamine agonist apomorphine*. Gen. Comp. Endocrinol. 89:62-71, 1993.
- Loftus, E. F. y Loftus, G. R. *On the permanence of stored information in the human brain*. Am. Psychol. 35:49-72, 1980.
- Majewska, M. D.; Bisslerbe, J. C. y Eskay, R. E. *Glucocorticoids are modulators of GABA_A receptors in brain*. Brain Res. 339:178-182, 1985.

- Majewska, M. D. *Neurosteroids: Endogenous bimodal modulators of the GABA_A receptor mechanism of action and physiological significance*. *Progress in Neurobiology* 38: 379-395, 1992.
- McEwen, B. S.; Biegon, A.; Davis, P. G.; Lewis, C. K.; Luine, V. N.; McGinnis, M. Y.; Paden, C. M.; Parsons, B. y Rainbow, T. C. *Steroids hormones: humoral signals which alter brain cell properties and functions*. *Rec. Prog. Horm. Res.* 38: 41-50, 1982.
- McEwen, B. S. *The role of hormones as mediators of a changing brain*. En: *Proceedings of the course on developmental neurobiology*. Vol 1. Fidia Research Foundation. Thieme Medical Publishers, Nueva York, pp: 95-99, 1991.
- McEwen, B. S.; Cameron, H.; Chao, H. M.; Gould, E.; Margarinos, A. M.; Watanabe, Y. y Woolley C. S. *Adrenal steroids and plasticity of hippocampal neurons*. *Cell. Mol. neurobiol.* 13(4): 457-482, 1993.
- McGaugh, J. L. *Hormonal influences on memory*. *Ann. Rev. Psychol.* 34:297-323, 1983.
- McGaugh, J. L. e Introini-Collison I. B. *Hormonal and neurotransmitter interactions in the modulation of memory storage: Involvement of the amygdala*. *Int. J. Neurol.* 21-22: 58-72, 1987.
- McGaugh, J. L. Castellano, C. y Brioni, J. *Picrotoxin enhances latent extinction of conditioned fear*. *Behav. Neurosci.* 104(2):264-267, 1990.
- McGeoch, J. A. *The psychology of human learning: An introduction*. Longmans, Nueva York, 1942.
- McGauley, G. A.; Cuneoi, R. C.; Salomon, F. y Sönksen, P. H. *Psychological well-being before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency*. *Horm. Res.* 33(suppl4):52-54, 1990.
- Merchenthaler, I.; Vigh, S.; Schally, A. V. y Petruz, P. *Immunocytochemical localization of growth hormone-releasing factor in the rat hypothalamus*. *Endocrinology.* 114:1082-1085, 1984.
- Merzenich, M. M. and Sameshima K. *Cortical plasticity and memory*. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3 (2):187-196, 1993.

- Miell, J.P.; Pralong, F.P.; Corder, R. y Gaillard, R.C. *Stimulation of growth hormone release in man by the potent D2-dopamine agonist CV205-502: Comparison of responses to intravenous and oral administration.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 71:1519-1524, 1990.
- Miller, R. R.; Kaspro, W. J. y Schachtman, T. R. *Retrieval variability: sources and consequences.* Am. J. Psychol. 99(2):145-218, 1986.
- Miyamoto, M.; Shintani M.; Nagaoka, A. y Nagawa, Y. *Lesioning of the rat basal forebrain leads to memory impairments in passive and active avoidance tasks.* Brain Res. 328(1): 97-104, 1985.
- Müller, E. E.; Locatelli, V.; Ghigo, E.; Cella, S. G.; Lochhe, S.; Pintor, C. y Camanni, F. *Involvement of brain catecholamines and acetylcholine in growth hormone deficiency states. Pathophysiological, diagnostic and therapeutic implications.* Drugs. 41(2): 161-177, 1991.
- Müller, E. E.; Cella, S.G.; Degennaro Colonna, V.; Parenti, M.; Cocchi, D. y Locatelli, V. *Aspects of the neuroendocrine control of growth hormone secretion in ageing mammals.* J. Reprod. Fert. Suppl. 46:99-144, 1993.
- Murialdo, G.; Zerbi, F.; Filippi, U.; Tosca, P.; Fonzi, S.; Di Paolo, E.; Costelli, P.; Porro, S.; Polleri, A. y Savolidi, F. *Cholinergic modulation of growth hormone-releasing hormone effects on growth hormone secretion in dementia.* Neuropsychobiology, 24:129-134, 1990.
- Nakamura, K. y Ono, T. *Lateral hypothalamus neuron involvement in ontegration of natural and artificial rewards and cue signals.* J. Neurophysiol. 55(1):163-181, 1986.
- Nisticò, G.; De Sarro, G. B.; Bagetta, G.; Müller, E. E. *Behavioural and electrocortical spectrum power effects of growth hormone releasing factor in rats.* Neuropharmacology 26: 75-78, 1987.
- Nottebohm, F. *Testosterone triggers growth of vocal control nuclei in adult female canaries.* Brain Res. 189:429-436, 1980.
- Nottebohm, F. *A brain for all seasons: Cyclical anatomical changes in song control nuclei of the canary brain.* Science 241: 1368-1370, 1981.

- Oka, Y. *Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) cells of the terminal nerve as a model neuromodulator system*. *Neurosci. Lett.* 142:119-122, 1992.
- Oniani, T. N. y Nachkebia, N. G. *Effect of electrocoagulation of the septum on the behavior and memory of the cat*. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat.* 35(1):17-24, 1985.
- Otero, F.; Tortajada, I.; Alonso, J.; Tabernero, J.; Seoane, J.; Agra, S.; Cornes, J. M. y Cacabelos R. *Respuesta de GH a GRF(1-29)NH₂ en pacientes con esquizofrenia*. *Anuario Psiquiátrico* 1:355-362, 1990. Otero y cols.; 1990
- Peabody, C. A.; Warner, M. D.; Markoff, E.; Hoffman A. R.; Wilson, D. M y Csernansky. *Growth hormone response to growth hormone releasing hormone in depression and schizophrenia*. *Psychiatry Res.* 33:269-276, 1990.
- Perry, E. K. En: *Psychopharmacology the Tird Generation of Progress*. H. Meltzer (Ed), 568-600, Raven Press, Nueva York, 1985.
- Phelps, C. H. *Neural plasticity in aging and Alzheimer disease:some selected comments*. *Prog. Brain Res.* 86:3-9, 1990.
- Prado-Alcalá, R. *Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory?* *Life Sci.* 37:2135-2142, 1985.
- Prado-Alcalá, R. A.; Signoret-Edward, L.; Figueroa, M.; Giordano, M. y Barrientos, M. A. *Post-trial injection of atropine into the nucleus interferes with long-term, but not with short-term retention of passive avoidance*. *Behav. Neural. Biol.* 42:81-84, 1981.
- Prado-Alcalá, R. A. y Cobos-Zapiain, G. *Interference with caudate nucleus activity by potassiun chloride. Evidence for a "moving" engram*. *Brain. Res.* 172:577-583, 1979.
- Purves, D. y Lichtman, J. W. *Elimination of synapses in the developing nervous system*. *Science* 210: 153-157, 1980.
- Quartermain, D.; Judge M. E. y Leo, P. *Attenuation of forgetting by pharmacological stimulation of aminergic neurotransmitter systems*. *Pharmacol Biochem Behav.* 30(1):77-81, 1988.
- Rahmann, H. y Rahmann M. *Modulation of neuronal information transmission*. En: *The Neurobiological Basis of Memory and Behavior*. Springer-Verlag, Nueva York, cap. 8, pp: 169-187, 1991.

- Rahmann, H. y Rahmann M. *Neuronal plasticity*. En: The Neurobiological Basis of Memory and Behavior. Springer-Verlag, Nueva York, cap. 9, pp: 187-217, 1991.
- Rahmann, H. y Rahmann M. *Behavioral-physiological basis of memory*. En: The Neurobiological Basis of Memory and Behavior. Springer-Verlag, Nueva York, cap. 10, pp: 218-250, 1991.
- Rahmann, H. y Rahmann M. *Neurobiological models of memory*. In: The Neurobiological Basis of Memory and Behavior. Springer-Verlag, Nueva York, cap. 11, pp: 218-250, 1991.
- Rauscheker, J. P. *Developmental plasticity and memory*. Behav. Brain Res. 66:7-12, 1995.
- Riley, A. L.; Zellner, D. A. y Duncan, H. J. *The role of endorphins in animal learning and behavior*. Neurosci. Biobehav. Rev. 4:69-76, 1980.
- Rivas-Arancibia, S. *Demostración de la interacción entre dopamina, acetilcolina y GABA estriatales en una tarea de prevención pasiva*. Tesis de Maestría en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina, U.N.A.M.; 1987.
- Rivas-Arancibia, S. *Participación del sistema colinérgico en la recuperación de una conducta extinguida*. Tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Fisiología, Facultad de Medicina, U.N.A.M.; 1991.
- Rivas-Arancibia S. and Vazquez Pereyra F. *Hormonal modulation of extinction responses induced by sexual steroid hormones in rats*. Life Sci. 54(21): 363-367, 1994.
- Roberts, E. *A systems approach to aging, Alzheimer's disease, and spinal cord regeneration*. Prog. Brain Res. 86:339-356, 1990.
- Romanova, G. A.; Karganov, M. Y.; Kadar, T. y Teledgy, G. *The effects of somatostatin and somatostatin antiserum on the retention of passive avoidance behavior after neofrontal decortication in rats*. Physiol. Behav. 47: 1035-1036, 1990.
- Rubia, F. J.; Martin-Loeches, M.; Exposito, F. J.; Miguel, F. y Cacabelos, R. *Effects of growth hormone-releasing factor and somatostatin on brain bioelectrical activity and cognitive functions*. Anuario Psiquiátrico 1:389-399, 1990.

- Rudman, D.; Kutner, M. H.; Rogers, C. M.; Lubin, M. F.; Fleming, A. y Bain, R. P. *Impaired growth hormone secretion in the adult population. Relation to age and adiposity.* J. Clin. Invest. 67:1361-1369, 1981.
- Rudman, D.; Feller, A. G.; Nagraj, H. S.; Gergans G. A.; Lalitha, P. Y.; Goldberg, A. F.; Schlenker R. A.; Cohn, L.; Rudman, I. W. y Mattson D.E. *Effects of human growth hormone in men over 60 years old.* N. Engl. J. Med. 323:1-6, 1990.
- Sapronov, N. S. y Kudriashova, M. F. *The action of tropic adenohypophyseal hormones when administered intraventricularly on rat behavioral reactions.* Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova 40(6):1158-1164, 1990.
- Sara, V. R. y Lazarus, L. *Prenatal action of growth hormone on brain and behavior.* Nature 250:257-258, 1974.
- Sarter, M. y Markowitsch, H. J. *Reduced resistance to progressive extinction in senescent rats: a neuroanatomical and behavioral study.* Neurobiol Aging. 4(3):203-215, 1983.
- Sawchenko, P. E.; Swanson, L. W.; Rivier, J. y Vale, W. W. *The distribution of growth hormone-releasing factor (GRF) immunoreactivity in the central nervous system using antisera directed against rat hypothalamic GRF.* J. Comp. Neurol. 237:100-115, 1985.
- Schlesinger, K.; Lipsitz, D. U.; Peck, P. L.; Pelleymounter, M. A.; Stewart, J. M. y Chase, T. *Substance P enhancement of passive avoidance conditioning in mice.* N. Pharmacol. Biochem. Behav 19(4): 655-661, 1983.
- Schlinger B. A. y Callard G. V. *Estrogen receptors in quail brain: A functional relationship to aromatase and aggressiveness.* Biol. Reprod. 40: 268-275, 1989c.
- Schlinger B. A. y Callard G. V. *Aromatization mediates aggressive behavior in quail.* General and Comparative Endocrinology 79: 39-53, 1990.
- Schmeitzel, L.P. *Sex hormone-related and growth hormone-related alopecias.* Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract. 20(6):1579-1601, 1990.
- Schwegler, H.; Crusio, W. E. y Brust, I. *Hippocampal mosby fibers and radial maze learning in the mouse: a correlation with spatial working memory but not with non spatial reference memory.* Neuroscience, 34(2):293-298, 1990.

- Sengstake, C. B. y Chambers, K. C. *Sensitivity of male, female, and androgenized female rats to testosterone during extinction of a conditioned taste aversion.* *Behav. Neurosci.* 105(1):120-125, 1991.
- Shatz, C. J. y Kirkwood, P. A. *Prenatal development of functional connection in the cat's retinogeniculate pathway.* *J. neurosci.* 4:1378-1397, 1984.
- Sherwin, B. *Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgical menopausal women.* *Psychoneuroendocrinology.* 13(4): 345-357, 1988.
- Simon H. A. *The information-storage system called "human memory".* En: *Neural mechanisms of learning and memory.* M. R. Rosenzweig and E. L. Bennet (eds.) The MIT Press Cambridge, Massachusetts, and London, England, pp. 79-96, 1976.
- Simon, N. G. y Whalen, R.E. *Sexual differentiation of androgen-sensitive and estrogen sensitive regulatory systems for aggressive behavior.* *Horm. behav.* 21:493-500, 1987.
- Simpson, M. E.; Marx, W.; Becks, H. y Evans, H. M. *Effect of testosterone propionate on the body weight and skeletal system of hypophysectomized rats. Synergism with pituitary growth hormone.* *Endocrinology* 35: 309-316, 1944.
- Smotherman, W. P. *Glucocorticoid and other hormonal substrates of conditioned taste aversion.* *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 443:126-144, 1985.
- Spreen, O. *Human developmental neuropsychology.* New York, Oxford Univ. Press. pp. 99, 1984
- Squire L. R. *Memory as synaptic change.* En: *Memory and Brain.* Squire L. R. (ed). Oxford University Press, Nueva York, pp-3-9, 1987.
- Squire L. R. *Definitions: From Synapses to Behavior.* En: *Memory and Brain.* Squire L. R. (ed). Oxford University Press, Nueva York, pp-3-9, 1987.
- Squire L. R. *Definitions: From Synapses to Behavior.* En: *Memory and Brain.* Squire L. R. (ed). Oxford University Press, Nueva York, pp-3-9, 1987.
- Squire L. R. *Memory and the developing nervous system.* En: *Memory and Brain.* Squire L. R. (ed). Oxford University Press. Nueva York. pp-3-9, 1987.

- Sretavan, D. y Shatz, C. J. *Prenatal development of individual retinogeniculate axons during the period of segregation.* Nature 308:845-848, 1984.
- Staubli, U.; Fraser, D.; Kessler, M. y Lynch, G. *Studies on retrograde and anterograde amnesia of olfactory memory after denervation of the hippocampus by entorhinal cortex lesions.* Behav. Neural. Biol. 46: 432-444, 1986.
- Staubli, U.; Thibault, O.; DiLorenzo, M. y Lynch, G. *Antagonism of NMDA receptors impairs acquisition but not retention of olfactory memory.* Behav. Neurosci. 103: 54-60, 1989.
- Stoof, J. C.; Den Breejen, E. J. S. y Mulder, A. H. *GABA modulates the release of dopamine and acetylcholine from rat caudate nucleus slices.* European J. Pharmacol. 57:35-42, 1979.
- Tannenbaum, G. S. *Neuroendocrine control of growth hormone secretion.* Acta. Pediatr. Scand. (suppl) 372:5-16, 1991.
- Teledgy, G.; Kadar, T. y Balazs, M. *Involvement of neurotransmitter and neuropeptides in behavioural action of some neurohormones.* Pol. J. Pharmacol Pharm42(6):537-546, 1990.
- Teyler, T. J. y Fountain, S. B. *Neuronal plasticity in the mammalian brain: relevance of behavioral learning and memory.* Child Dev. 58(3):698-712, 1987
- Teyler, T. J. y Discenna, *The hippocampal memory indexing theory.* Behav. Neurosci. 100:147-154, 1984
- Toney, T. W.; Lookingland, K. J. y Moore, K. E. *Role of testostetrone in the regulation of tuberoinfundibular dopaminergic neurons in the male rat.* Neuroendocrinology. 54:23-29, 1991.
- Torrey, B. B.; Kinsella, K. y Tauber, C. M. *An aging world.* Int. Populat. Rep. 78:1-85, 1987.
- Toumane, A.; Durkin, T.; Marighetto, A.; Galey, D. y Jaffard R. *Differential hippocampal and cortical cholinergic activation during the acquisition, retention, reversal and extinction of a spatial discrimination in an 8-arm radial maze by mice.* Behav. Brain. Res. 30(3): 225-234, 1988.
- Tulving, E. y Schacter, *Priming and human memory systems.* Science 247: 301306, 1990.

- Tuvemo, T. *What is the best mode of growth hormone administration?* Acta Paediatr. Scand. Suppl. 362:44-49, 1989.
- Van Reempts, J.; Dikova, M.; Werbrouck, L.; Clincke, G. y Borger, M. *Synaptic plasticity in rat hippocampus associated with learning.* Behav. Brain Res. 52(2):179-183, 1992.
- Van Wimersma Greidanus, T. B. Jolles, J y De Wied, D. *Hypothalamic neuropeptides and memory.* Acta neurochir. 75(1-4):99-105, 1985.
- Vazquez-Pereyra, F.; Rivas-Arancibia, S.; Loaeza del Castillo, A. y Schneider-Rivas, S. *Modulation of short term and long term memory by steroid sexual hormones.* Life Sci. 56(14): 255-260, 1995.
- Vecsei, L. Kiraldi, C. Bollok, I. Nagy, A.; Varga, J, Penke, B. y Teledgy, G. *Comparative studies with somatostatin and cysteamine in different behavioral tests on rats.* Pharmacol. Biochem. Behav. 21(6): 833-837, 1984.
- Warbuton, D. M. *Effects of atropine sulphate on repeated extinction performance in hippocampectomized rats.* Psychopharmacologia (Berl) 23: 348-356, 1972.
- Weiler, I. J.; Hawrylak, N. y Greenough W.T. *Morphogenesis in memory formation: synaptic and cellular mechanisms.* Behav. Brain. Res. 66: 1-6, 1995.
- Weissberger A. J. y Ho K. K. Y. *Activation of the somatotrophic axis by testosterone in adult males: Evidence for the role of aromatization.* J. Clin. Endocrinology Met. 78 (6): 1407-1412, 1993.
- Wiesel, T. N. y Hubel, D. H. *Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens.* J. Neurophysiol. 28:1029-1040, 1965.
- Wong O. L. A.; Chang J. P. y Peter R. E. *Dopamine stimulates growth hormone release from the pituitary of goldfish, Carassius auratus, through the dopamine D1 receptors.* Endocrinology. 130: 1201-1210, 1992.
- Wong O. L. A.; Chang J. P. y Peter R. E. *In vitro and in vivo evidence that dopamine exerts growth hormone-releasing activity in the goldfish* Am. J. Physiol. 264 (Endocrinol. Metab. 27): E925-E932, 1993.
- Zachmann, M. *Interrelations between growth hormone and sex hormones: Physiology and therapeutic consequences.* Horm. Res. 38(suppl1):1-8, 1992.

Zurn, A. D. *Neurotransmitter plasticity in the sympathetic nervous system: influence of external factors and possible physiological implications.* Life Sci. 48 (19):1797-1810, 1991.